Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado y fibrinógeno, analizador BCS – XP, Siemens. Lima - Perú 2015

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Candy Elizabeth GARCIA RODRIGUEZ

ASESOR

Ricardo Mafalky RODRÍGUEZ TORRES

Lima, Perú

2017

Referencia bibliográfica

Garcia C. Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado y fibrinógeno, analizador BCS – XP, Siemens. Lima - Perú 2015 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2017.

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA

"AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIUDADANO"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el Art. 45.2 y, Art. 100.13 de la Ley 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Directora de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Mg. José Antonio Paredes Arrascue
Miembro : Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara
Lic. Justo Alegre Torres

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 07 de junio de 2017, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado ***"VERIFICACION DE LA PRECISIÓN Y VERACIDAD EN PRUEBAS DE COAGULACIÓN: TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADO Y FIBRINÓGENO, ANALIZADOR BCS-XP, SIEMENS. LIMA – PERÚ 2015"***, para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Bachiller:

CANDY ELIZABETH GARCIA RODRIGUEZ

Habiendo obtenido el calificativo de:

19 (en números) — Diecinueve (en letras)

Que corresponde a la mención de: Sobresaliente

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

Presidente
Mg. José Antonio Paredes Arrascue

Miembro
Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

Miembro
Lic. Justo Alegre Torres

Asesor (a) de Tesis
Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica – FACULTAD DE MEDICINA – DIRECCIÓN – U.N.M.S.M.

VERFICACION DE LA PRECISIÓN Y VERACIDAD EN PRUEBAS DE COAGULACIÓN: TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADO Y FIBRINÓGENO, ANALIZADOR BCS – XP, SIEMENS. LIMA - PERÚ 2015

AUTOR: CANDY ELIZABETH GARCIA RODRIGUEZ

ASESOR: RICARDO MAFALKY RODRIGUEZ TORRES

Dedicatoria:

A mis padres Paulino y Amadea por su apoyo, consejos, comprensión y amor incondicional en todo momento.

A mis hermanos por todo lo que me brindaron y transmitieron los deseos de superación.

Agradecimiento:

A mi profesor y asesor de Tesis Lic. Ricardo Rodriguez Torres por todo su esfuerzo y dedicación incondicional. Con sus conocimientos, su manera de trabajar y su paciencia pude culminar mi tesis.

INDICE

RESUMEN

Introducción: Es evidente que la apreciación actual de la calidad en los laboratorios clínicos ha aumentado y con ello la necesidad de evaluar el desempeño de los métodos analíticos, como han sido establecidos por los fabricantes de instrumento y reactivos.

La verificación de métodos es relativamente creciente y surge a raíz de que los laboratorios consideran que los protocolos de validación constituían un proceso complejo que requería un tiempo prolongado para su ejecución y recursos económicos. **Objetivos:** Evaluar la precisión y veracidad en pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el Analizador BCS-XP SIEMENS. Seleccionar los requisitos de calidad, Desarrollar el protocolo EP15-A2 para verificar los procedimientos de medida, Estimar el error total, Planificar el esquema de control de calidad interno para las pruebas tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. **Resultados:** En todos los ensayos realizados se cumplieron con las especificaciones estipuladas por el fabricante para cada analito, como así también con los requerimientos de calidad elegidos para el error total permitido.

Conclusiones: Aplicando procedimientos de verificación de métodos se demostró la aceptabilidad de los parámetros analíticos evaluados. La verificación de los métodos permite seleccionar y aplicar una estrategia de CCI para evaluar la estabilidad analítica de los sistemas de medición.

Palabras clave: precisión, veracidad, verificación de métodos, pruebas de coagulación.

ABSTRACT:

Introduction: It is clear that the current appreciation of quality in clinical laboratories has increased and thus the need to evaluate the performance of analytical methods, as established by instrument manufacturers and reagents. The verification of methods is relatively increasing and arises from the fact that the laboratories consider that the validation protocols were a complex process that required an extended time for their execution and economic resources. Objectives: To evaluate the accuracy and veracity of coagulation tests, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen in the BCS-XP SIEMENS Analyzer. Select quality requirements, Develop protocol EP15-A2 to verify measurement procedures, Estimate total error, Schedule internal quality control scheme for prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen tests. Results: In all the tests carried out, we complied with the specifications stipulated for each analyte by the manufacturer, as well as the quality requirements chosen for the total allowed error. Conclusions: Method verification procedures showed the acceptability of the analyzed analytical parameters. Method verification allows the selection and implementation of Internal Quality Control strategy to assess the analytical stability of measurement systems.

Key words: accuracy, veracity, method verification, coagulation tests.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

Las pruebas de coagulación son una herramienta de mucha importancia para poder establecer diagnósticos clínicos sobre los principales problemas de sangrado y trombosis, es por ello que el laboratorio debe proporcionar información fiable de las determinaciones analíticas. Hoy en día en los laboratorios clínicos están pendientes del control de calidad, ya que de esta manera pueden evaluar la fiabilidad de las determinaciones analíticas, para esto utilizan estadísticas de control. Una de estas estrategias es evaluando el desempeño de los métodos analíticos que utilizan para la realización de los exámenes ofrecidos a los usuarios en las condiciones de trabajo del laboratorio. El fabricante de reactivo incorpora en los insertos el desempeño del método, el cual ha sido evaluado con protocolos de validación aceptados internacionalmente. Estas especificaciones muchas veces no pueden reproducirse en el laboratorio de rutina ya que hay una variabilidad intrínseca que depende del equipo, del operador, de las condiciones de trabajo, y también de los protocolos de evaluación de métodos empleados por el fabricante para el establecimiento de dichas metas. El Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) elaboró protocolos para la validación de métodos analíticos, los cuales generalmente son los utilizados por el fabricante de reactivos. El protocolo EP15 A2 es un documento que se utiliza cuando se ha establecido un método analítico en un laboratorio clínico con la finalidad de verificar el desempeño del método antes de ser utilizado con muestras del paciente, también se emplea para verificar el desempeño de un método después de implementar acciones correctivas, con este protocolo se evalúa la precisión y la veracidad.

La precisión de un método analítico es el grado de proximidad entre los resultados independientes obtenidos en condiciones estipuladas. Se expresa cuantitativamente en términos de imprecisión, error aleatorio, desviación estándar (SD) o como coeficiente de variación (CV) de una serie de medidas. La veracidad de un método analítico es el grado de proximidad entre el valor promedio obtenido de una distribución de resultados y el valor verdadero de la muestra. La medida de veracidad es expresada usualmente como el Bias o sesgo. Las pruebas de hemostasia son solicitadas en un perfil preoperatorio para descartar cualquier anomalía en el sistema homeostático del paciente y también son pruebas de control terapéutica para personas anticoaguladas. Es por ello que el objetivo

del trabajo es evaluar la precisión y veracidad en pruebas de coagulación como son el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el Analizador BCS-XP SIEMENS. Seleccionar los requisitos de calidad para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. Desarrollar el protocolo EP15-A2 para verificar los procedimientos de medida en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. Estimar el error total del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. Planificar el esquema de control de calidad interno para las pruebas tiempo de trombina, tiempo de troboplastina parcial activada y fibrinógeno. De esta manera se pretende planificar y ejecutar el protocolo para la evaluación de la precisión y la veracidad para pruebas de coagulometría, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el Analizador BCS – XP SIEMENS Lima Perú, implementar un protocolo de control de calidad en un laboratorio de análisis clínico representa un reto.

La automatización en las pruebas de coagulación ilustra un avance en el tratamiento y/o enfermedad de los pacientes, siendo una herramienta muy importante para establecer diagnósticos clínicos sobre los principales problemas de sangrado y trombosis. El laboratorio proporciona información de gran utilidad que debe ser interpretada en relación al contexto clínico, lo que brinda mayores posibilidades de diagnóstico de certeza, seguimiento terapéutico adecuado y pronóstico de la enfermedad. Garantizar que los resultados de laboratorios sean confiables no es una tarea fácil, pues no es suficiente trabajar solamente con un máximo cuidado, sino que debe existir además un sistema bien establecido que ejerza un control efectivo y garantice el funcionamiento óptimo de los laboratorios clínicos, este viene a ser el sistema de garantía de la calidad e implica el aseguramiento de la calidad, la mejoría continua de la calidad y los programas de control de calidad. Por ellos se considera necesario conocer el desempeño del método que permite otorgar resultados confiables, el protocolo EP 15 es documento publicado por el CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute) que evalúa el desempeño* de un método y de esta manera determina si un ensayo cumple con los requerimientos de calidad del usuario. Planificar el control de calidad interno (CCI) permite asegurar que nuestro laboratorio cumpla con los requerimientos de calidad establecidos, fijando las reglas de

rechazo y el número de controles necesarios para obtener una determinada probabilidad de detección de error (Ped) y de falso rechazo (Pfr). De esta manera logramos disminuir los costos de la no calidad y asegurar la utilidad clínica de los resultados, en el contexto del diseño de un programa de control de calidad interna en el laboratorio clínico la Planificación implica determinar los requisitos de calidad por ensayo que son especificaciones acerca de la tasa de error que puede ser permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado, conocer el desempeño del método en condiciones estables, contrastar el desempeño del método vs requisitos de calidad y definir el procedimiento de control.

1.1 ANTECEDENTES

En la bibliografía se hallan reportes con diferentes analitos, donde se evalúa la verificación de precisión y veracidad de la glucosa, creatinina y láctico deshidrogenasa (LDH) y en todos los ensayos realizados se cumplieron con las especificaciones estipuladas por el fabricante para cada analito, como así también con los requerimientos de calidad elegidos para el error total permitido.[2]

Se han realizado otros estudios aplicando el protocolo EP15 para distintos analitos.

Evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor. En la precisión, se demostró consistencia de los datos publicados por el fabricante en glóbulos blancos y plaquetas, además las metas de calidad analítica fueron cumplidas en todos los parámetros. De acuerdo al estudio de correlación con el equipo de comparación y al análisis de las muestras de la PEEC, el Medonic tiene una exactitud aceptable. Se demostró linealidad en todos los parámetros.[7]

Evaluación de métodos y establecimiento de valores de referencia hematológicos para la población del Gran Mendoza (Argentina). A través de la aplicación de protocolos de evaluación de métodos, se obtuvieron resultados satisfactorios respecto al desempeño del método. Se establecieron los valores de referencia - intervalos de referencia de los analitos que participaron, los intervalos de referencia obtenidos brindarían un marco de confiabilidad mayor sobre los resultados obtenidos.[8]

Importancia de la Verificación de Métodos en el Diagnóstico Situacional para la Implementación de un Sistema de Control de Calidad. Para la realización del esquema EP15 se seleccionaron materiales de control de calidad interno (Multiqual 1; 2; 3 Bio-Rad) con comparación interlaboratorios a 3 niveles de decisión médica y el instrumento empleado para dicho fin fue Synchron LX20 Beckman Coulter. Este protocolo fue aplicado a 32 analitos del área de Química Clínica del DACEE, los resultados de las series de repeticiones fueron sometidos a procesos estadísticos para estimar Sesgo y CV. Luego, se estimó el Error Total y haciendo uso de los requisitos de calidad establecidos inicialmente, se calculó el Error Sistemático Crítico y el estadístico Sigma, obteniéndose los siguientes resultados para cada nivel de decisión médica (concentración). La realización del presente protocolo, resulto especialmente útil como un punto de partida

para la implementación del sistema de control de calidad analítico. Con los resultados obtenidos del protocolo de Verificación de Métodos para Precisión y Veracidad se estimó el estadístico sigma para cada uno de los analítos. De esta forma nos aseguramos que los ensayos están en condiciones de generar resultados clínicamente útiles.[9]

4.1PLANTEAMIENTO Y FORMULACION DEL PROBLEMA

Las determinaciones que se realizan en el laboratorio de hemostasia orientan y fundamentan un diagnóstico clínico apropiado de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas, identifican los defectos que las producen, y a su vez establecen las pautas para realizar un control adecuado de la terapia antitrombótica.[1] Es por ello que los resultados emitidos por el laboratorio deben ser altamente confiables.
Es evidente que la apreciación actual de la calidad en los laboratorios clínicos ha aumentado y con ello la necesidad de evaluar el desempeño de los métodos analíticos, como han sido establecidos por los fabricantes de equipos y reactivos.

La validación de un sistema analítico ayuda a conocer la magnitud del error del método empleado en la medición de los analitos, también si este error afecta la interpretación de los resultados y el diagnóstico de los pacientes. Es por ello, que el proceso de validación permite establecer la utilidad del método, como una herramienta para el diagnóstico.
La verificación de métodos es relativamente creciente y surge a raíz de, que los laboratorios consideran que los protocolos de validación constituían un proceso complejo que requería un tiempo prolongado para su ejecución y recursos económicos. Con la finalidad de facilitar el proceso de verificación de métodos de medida se desarrolla el protocolo EP15-A2 según el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para verificar la precisión y la veracidad del desempeño del método analítico en las pruebas de coagulación. Este protocolo es utilizado cuando se establece un método analítico en un laboratorio clínico y de esta manera verificar si el desempeño del método es consistente con las especificaciones del fabricante. A partir de la ejecución de este protocolo se puede conocer la precisión y veracidad del método de medición.

La precisión de un método analítico es el grado de proximidad entre los resultados independientes obtenidos en condiciones estipuladas. Se expresa cuantitativamente en términos de imprecisión, error aleatorio, desviación estándar (SD) o como coeficiente de variación (CV) de una serie de medidas.[3]

La veracidad de un método analítico es el grado de proximidad entre el valor promedio obtenido de una distribución de resultados y el valor verdadero de la muestra. La medida de veracidad es expresada usualmente como el Bias o sesgo.[3]

Todos los pacientes que van a someterse a un procedimiento quirúrgico deben ser examinados en su perfil de coagulación para conocer el estado del paciente y poder preparar adecuadamente al paciente en caso de alteraciones. Para el proyecto se consideran los siguientes analitos:

Tiempo de protrombina (PT) es el tiempo en segundos necesario para la formación del coágulo después de la adición de calcio y tromboplastina al plasma. Aparte de ser un analito pre-operatorio también es usado en los controles de Tratamiento con Anticoagulante en forma rutinaria para adecuar la dosis de anticoagulante. Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) es el tiempo en segundos necesario para formación de coágulo después de la adición de calcio y fosfolípidos al plasma citratado pobre en plaquetas. Fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada por el hígado, por acción enzimática de la trombina, es transformado en péptidos de fibrina. En presencia de un exceso de trombina, el tiempo de coagulación de la muestra de plasma diluida es inversamente proporcional a la concentración del fibrinógeno.[4]

En la bibliografía se hallan reportes con diferentes analitos, donde se evalúa la verificación de precisión y veracidad de la glucosa, creatinina y láctico deshidrogenasa (LDH) y en todos los ensayos realizados se cumplieron con las especificaciones estipuladas por el fabricante para cada analito, como así también con los requerimientos de calidad elegidos para el error total permitido.[2]

Por todo lo descrito es que se formula el siguiente problema: ¿Cuál es la precisión y veracidad en las pruebas de coagulación (tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno) del Analizador BCS – XP SIEMENS Lima Perú?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo, pretende planificar y ejecutar el protocolo para la evaluación de la precisión y la veracidad para pruebas de coagulometría, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el Analizador BCS – XP SIEMENS Lima - Perú.

Implementar un protocolo de control de calidad en un laboratorio de análisis clínico representa un reto. Para la validación de métodos se realizan estudios que nos ayuden a determinar si los métodos usados cumplen con los requerimientos de la calidad en las condiciones propias del laboratorio.

El protocolo EP 15 es un estudio de evaluación que se realizan para determinar si un ensayo cumple con los requerimientos de calidad del usuario. Con este documento es posible evaluar parámetros de desempeño con materiales disponibles cotidianamente en los laboratorios de análisis clínicos, como controles de otra marca u otro lote, sin sumar mayores costos con el objetivo de garantizar calidad. Este también cuenta con aplicaciones integradas como las planillas de cálculo que lo hacen más sencillo.

La planificación de la calidad en las pruebas de coagulometría es muy importante, las pruebas más solicitadas son el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno; los resultados de estas pruebas apoyan al médico a tomar decisiones en la evaluación clínica y también son empleadas como pruebas de evaluación preoperatoria. Por ellos se considera necesario conocer el desempeño que permite otorgar resultados confiables.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general

- Evaluar la precisión y veracidad en pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el Analizador BCS-XP SIEMENS.

1.4.2 Objetivos específicos

- Seleccionar los requisitos de calidad para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.
- Desarrollar el protocolo EP15-A2 para verificar los procedimientos de medida en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.
- Estimar el error total del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.
- Planificar el esquema de control de calidad interno para las pruebas tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno.

1.5 BASES TEÓRICAS

Calidad en medicina es brindar al paciente el máximo beneficio al menor riesgo y costo, lo que, en los laboratorios clínicos, equivale a la capacidad de satisfacer las expectativas de médicos y pacientes. Por tanto, los laboratorios deben dar servicio a sus usuarios bajo conceptos de calidad reconocidos internacionalmente (Terrés y González, 1997).

Los resultados de laboratorio clínico orientan en el cuidado de los pacientes por ser utilizados en la detección, pronóstico, confirmación del diagnóstico, control de la evolución, control del tratamiento y prevención de las enfermedades. Se requiere por tanto de la aplicación de procedimientos analíticos con habilidad y destreza por parte del analista (Barnett, 1868).

Los datos obtenidos deben reflejar el verdadero estado del paciente y los resultados de determinaciones repetidas deben ser similares cuando el individuo no ha sufrido cambios en su estado de salud. Sin embargo, estos procedimientos analíticos están sujetos a variabilidad y desviaciones sistemáticas, por lo que los análisis químicos pueden estar alterados debido a errores, los cuales afectan la confiabilidad de los resultados del laboratorio. La confiabilidad se mide en términos de precisión y exactitud. La precisión ha sido definida como la capacidad del sistema para obtener resultados similares en mediciones repetitivas de una misma muestra. La exactitud es la capacidad del sistema

para obtener el valor verdadero de lo que se pretende medir (Acland y col., 1967; Loria, 1988).

Garantizar que los resultados de laboratorios sean confiables no es una tarea fácil, pues no es suficiente trabajar solamente con un máximo cuidado, sino que debe existir además un sistema bien establecido que ejerza un control efectivo y garantice el funcionamiento óptimo de los laboratorios clínicos (Kirk y Mittino, 1997), este viene a ser el sistema de garantía de la calidad e implica el aseguramiento de la calidad, la mejoría continua de la calidad y los programas de control de calidad.

1.5.1 Sistema Gestión de calidad en el laboratorio.

La implementación de un sistema de gestión de calidad es importante porque permite el desarrollo de estrategias que pueden conducir al conocimiento de cuáles son las necesidades de los clientes, así como, a la identificación de problemas analíticos, con lo cual pueden dirigirse esfuerzos para la resolución, limitación, eliminación o prevención de errores en beneficio del laboratorio y de la comunidad que solicita el servicio.

Con la finalidad de lograr la implementación del sistema, se utilizan los lineamientos metodológicos y normativos en el diseño de un sistema de gestión de calidad cuya estructura documental se realizará de acuerdo a la infraestructura y organización del laboratorio, con el propósito de mejorar la calidad del servicio otorgado y la satisfacción de los clientes internos y externos. Es importante señalar que las actividades y procesos de un laboratorio, guardan una concatenación y tienen una serie de relaciones mutuas y por tanto, ambas circunstancias se dan también en los documentos que los describen. Además, estos documentos tienen que estar de acuerdo con la norma de calidad adoptada (Ruelas, 1997).

Un Sistema de Gestión de Calidad (SGC) se basa en normas que regulan y normalizan el conjunto de actividades de planificación, control, prevención de errores y la mejora continua. La normatividad es la base y referencia de cualquier aspecto del SGC y con ello se logra una armonización de los laboratorios. De esta manera es más fácil conseguir la equiparación entre los resultados analíticos de los distintos laboratorios, lo cual tiene gran importancia para los pacientes con seguimiento clínico y analítico (diabéticos,

tratamientos con anticoagulante oral, crónicos en general, etc.) que por viajes u otras circunstancias, cambian de laboratorio.

Por ejemplo, muchos países adoptan alguna versión de las guías de la calidad y competencia de la Organización Internacional de Estándares (*International Organization for Standardization* "ISO"). Orientaciones similares para la implementación de un "Sistema de Gestión de la Calidad" también se encuentran en guías por consenso, desarrolladas por el Instituto de Estándares para Laboratorios Clínicos (*Clinical and Laboratory Standard Institute* "CLSI"), Además, puede haber requisitos regulatorios en algunos países, como las reglas CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*), también guías profesionales para acreditación e inspección, como las del Colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists "CAP"), The Joint Commission (TJC) o COLA en Estados Unidos.[5]

El proceso de gestión de la calidad puede ser aplicado a cualquier parte del total de pruebas de un laboratorio y hay muchas herramientas adicionales y técnicas que mejoran este proceso central. Las guías y estándares de CLSI e ISO brindan orientación sobre buenas prácticas de laboratorio que deberían ser implementadas en el laboratorio.[5]

1.5.2 Planificación de la Calidad

Planificar el control de calidad interno (CCI) permite asegurar que nuestro laboratorio cumpla con los requerimientos de calidad establecidos, fijando las reglas de rechazo y el número de controles necesarios para obtener una determinada probabilidad de detección de error (Ped) y de falso rechazo (Pfr). De esta manera logramos disminuir los costos de la no calidad y asegurar la utilidad clínica de los resultados.

En el contexto del diseño de un programa de control de calidad interna en el laboratorio clínico la Planificación implica:

1. Determinar los requisitos de calidad por ensayo
2. Conocer el desempeño del método en condiciones estables
3. Contrastar el desempeño del método vs requisitos de calidad
4. Definir el procedimiento de control

1.5.2.1 Requisitos de la calidad

Los destinos se proporcionan en forma de metas, de objetivos, y de requisitos que den la dirección a la planificación, a las políticas, a los procesos, y a los procedimientos, así como a las personas que estén implicadas en realizar los procedimientos del laboratorio. Para la calidad analítica, los destinos son los requisitos de la calidad que definen el funcionamiento aceptable del laboratorio. Llegar a estos destinos requiere direcciones para la precisión, la veracidad, y el control de calidad necesario para que los procesos de las pruebas funcionen satisfactoriamente.

Los requisitos de calidad son especificaciones acerca de la tasa de error que puede ser permitida en un método analítico sin invalidar la utilidad clínica del resultado.

Pueden aparecer expresados como:

- Error Sistemático máximo permitido "TSEa" (ej. BIAS)
- Error Aleatorio máximo permitido "TREa"
- Error Total máximo permitido "TEa"

Criterios comúnmente empleados para determinar los Requisitos de Calidad:

- Requisitos Médicos
- Variabilidad Biológica
- Intervalos de Referencia
- Requisitos Regulatorios (Ej. CLIA 88)
- Error Alcanzable
    - EQAs o PT (resultados por grupo)
    - DE del proceso
    - CLSI (NCCLS) EP 21
- Especificaciones del fabricante para el método

1.5.2.2 Protocolos de desempeño

Con la creciente cultura de la calidad entre los laboratorios clínicos, también ha aumentado la necesidad de evaluar el desempeño de los métodos analíticos que utiliza para la realización de los exámenes ofrecidos a sus clientes. Una de las herramientas estadísticas que desde inicio suelen utilizar para lograr este objetivo es la evaluación de la precisión.
Sin embargo, al intentar realizar esta actividad, el profesional del laboratorio encontrará que existen documentos de referencia que se han publicado en el para promover las buenas prácticas de laboratorio y asegurar la integridad científica de los resultados emitidos por el laboratorio.[3] Protocolos de desempeño según la guía del CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute),* previamente conocido como NCCLS *(National Committee for Clinical Laboratory Standards);* EP15-A2 diseñada para la verificación de precisión y veracidad de un método que previamente fue validado por el fabricante, EP6-A diseñado para verificar la linealidad, EP17-A utilizado para la verificación del límite de detección, EP9-A2 es una guía para la comparación de equipos, C28-A2 para la verificación de los valores de referencia.

1.5.2.3 EP15 para precisión y veracidad

Este documento EP15-A2, publicado por el CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute),* previamente conocido como NCCLS *(National Committee for Clinical Laboratory Standards);* este es uno de los primeros documentos de referencia que se han publicado en el mundo para promover las buenas prácticas de laboratorio y es un protocolo riguroso.
Este documento debe utilizarse cuando previamente se ha establecido un método analítico en un laboratorio clínico con la finalidad de verificar el desempeño del método antes de ser utilizado con muestras de pacientes; sin embargo, también puede emplearse para verificar el desempeño de un método después de implementar Acciones Correctivas para Programa de Ensayos de Aptitud no aprobados.
Para evaluar la precisión, el CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute)* recomienda utilizar los documentos EP05-A y EP15-A2. EP05-A se utiliza para validar

un método contra los requisitos del usuario y es utilizado generalmente por proveedores de reactivos e instrumentos para demostrar la precisión de sus métodos. En contraste, EP15-A2 se emplea para verificar que el desempeño de un laboratorio es consistente con las especificaciones del fabricante.

1.5.3 Las pruebas de coagulación

Las pruebas de coagulación son una herramienta muy importante para establecer diagnósticos clínicos sobre los principales problemas de sangrado y trombosis. El laboratorio proporciona información de gran utilidad que debe ser interpretada en relación al contexto clínico, lo que brinda mayores posibilidades de diagnóstico de certeza, seguimiento terapéutico adecuado y pronóstico de la enfermedad.

1.5.3.1 Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es un ensayo de escrutinio que permite valorar la vía extrínseca y común del sistema de la coagulación. El método que es coagulométrico, mide el tiempo que tarda en coagular el plasma citratado, in vitro, después de agregarle un extracto de tromboplastina completa (factor tisular, apoproteína y fosfolípido) y calcio, en condiciones óptimas de temperatura (37°C) y pH de 7.3.

Los resultados, son informados junto al pool de plasmas (plasma normal), obtenidos de donadores sanos.

El TP se emplea como prueba de evaluación preoperatoria y se prolonga en los siguientes casos: deficiencia congénita o adquirida del FII, FV, FVII y FX, tratamiento con anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K como acenocumarina o warfarina), falla hepática, fibrinólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), hipofibrinogenemia, enfermedad hemorrágica del recién nacido, desordenes de reabsorción intestinal, intoxicación por silicatos. El TP se acorta en: embarazo, hiperfunción ovárica, diarrea y vómito (por deshidratación).

La Curva de calibración de TP (Semi-logarítmica) permite extrapolar los resultados en segundos del TP en porcentajes de actividad de protrombina, además define el valor 100% de actividad (media geométrica del tiempo en segundos) para calcular el INR.

En el caso de los pacientes monitorizados con Tratamiento Anticoagulante Oral (TAC) (6) se debe usar el International Sensitivity Index (ISI) de la tromboplastina tisular comercial, idealmente corresponderá al método y modelo de equipo.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP paciente (seg)}}{\text{TP media geométrica (seg)}}\right)^{\text{ISI}}$$

Se ha corroborado que el ISI proporcionado por las marcas de tromboplastinas aun siendo éstas específicas para el método y modelo del equipo, no siempre satisface la realidad instrumental del laboratorio. Para ello se recomienda realizar el cálculo del ISI local (7). Es recomendable la utilización de tromboplastinas cuyos ISI no sean superior a 1,4.

Considerando que el valor de INR es calculado por la elevación del cociente de los tiempos de tromboplastinas al ISI, deduce que el CV del INR está relacionado con el CV del Cociente del TP y al valor del ISI. Se puede concluir entonces que si el valor del ISI es constante se obtiene la siguiente fórmula: CV de INR = ISI x CV del TP. Esto indica que la precisión puede ser mejorada usando reactivos con ISI bajo.[13]

1.5.3.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un ensayo que nos permite valorar las vías intrínseca y común del sistema de la coagulación. Esta prueba coagulométrica, se fundamenta en la medición del tiempo que tarda en coagular el plasma en presencia de una tromboplastina parcial (cefalina) activada mediante una sustancia de contacto (caolín, celite, ácido elágico, soya) más la presencia de calcio.

Refleja la integridad global del sistema intrínseco de la coagulación. Esta prueba es especialmente sensible a los defectos de los factores que intervienen en la primera fase o vía intrínseca como: VIII, IX, XI, XII, así como a la presencia de inhibidores específicos e inespecíficos (anticoagulante lúpico), y a la administración de heparina de alto peso molecular.

Se emplea en la evaluación preoperatoria y es fundamental para descartar deficiencias congénitas o adquiridas de factores de la coagulación, así como en el seguimiento de la terapia anticoagulante con heparina de alto peso molecular.[13]

La prolongación del TTPa se observa en los siguientes casos: deficiencias de FVIII, FIX, FXI, FXII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, falla hepática (cirrosis

hepática), CID, anticuerpos circulantes específicos para algún factor de la vía intrínseca e inhibidores de tipo lúpico.

1.5.3.3 Fibrinógeno (Método de Clauss)

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada por el hígado (1.7 a 5g/día), por acción enzimática de la trombina, el fibrinógeno es transformado en péptidos de fibrina. La concentración normal en plasma circulante es de 180-400 mg/dL, dependiendo de la edad, sexo y grupo étnico. Tiene una vida media de 3 a 5 días.

Las concentraciones del fibrinógeno aumentan en caso de diabetes, infarto agudo al miocardio, fenómenos trombóticos cardiovasculares, embolia pulmonar, trombosis, infarto cerebral, síndrome nefrótico, síndromes inflamatorios y por obesidad, hiperfibrinogenemias (aumento marcado de la concentración). El fibrinógeno se ve disminuido en fibrinólisis, CID, afibrinogenemia congénita (la proteína prácticamente está ausente), disfibrinogenemia (la concentración es normal pero funcionalmente inactiva), hipofibrinogenemia (disminución de la concentración) hipodisfibrinogenemis (la concentración de la proteína es baja con alteración en su función).

El fundamento indica que en presencia de un exceso de trombina, el tiempo de coagulación de la muestra de plasma diluida es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno.[13]

1.5.4 Analizadores de coagulación - BCS Siemens

El Sistema BCS (Blood Coagulation System) es un sistema de coagulación para el procesamiento de ensayos coagulométricos, cromogénicos e inmunoquímicos. Estos ensayos se pueden procesar simultáneamente. El BCS es un sistema de "inicio automático" con identificación positiva de muestras, creación de diluciones previas de muestras y las mediciones de reacciones, calibraciones y controles, desde el procesamiento de los datos hasta la impresión.

Figura 1: Imagen frontal de analizador BCS XP

Fuente: Manual de instrucciones BCS Sistema

1.5.4.1 Fundamentos

A. Óptica

El BCS funciona mediante fotometría o turbidimetría.
El fotómetro está formado por:

- Una fuente de luz
- Filtros para seleccionar la longitud de onda deseada
- Guías de luz de fibra óptica
- Un canal de referencia
- Detectores para la medición.

Durante el proceso de coagulación, la preparación va volviéndose más turbia, por lo que se va reduciendo la intensidad del rayo de luz que procede de la preparación.

En el caso de los ensayos cromogénicos, se libera un pigmento durante la reacción, lo cual reduce también la cantidad de luz que pasa a través de la cubeta.

B. Reactivos

- **Reactivos de otros fabricantes**

También puede trabajar en el BCS con los reactivos de otros fabricantes. No existen curvas de validación ni curvas patrón para los reactivos de otros fabricantes. Por esta razón, las curvas de referencia registradas utilizando reactivos de otros fabricantes no se pueden validar utilizando una curva de validación.

C. Estándares

Se pueden utilizar los siguientes estándares:

- Plasmas comerciales estándar
- Los propios grupos de plasmas
- Calibradores.

D. Controles

Los controles sirven para validar las curvas de referencia y los resultados de medición.
Se puede definir la validación del resultado en los Resultados de los controles. El BCS realiza controles de exactitud y de precisión. Otras evaluaciones de los resultados de control, por ejemplo, la aplicación de periodos previos o los análisis de tendencia, deben realizarse por separado.

E. Método de medición

Un rayo de luz atraviesa la cubeta que contiene la preparación.
Un fotodetector convierte la intensidad luminosa en una señal eléctrica que se registra durante todo el periodo de medición.

La curva cinética que se obtiene de esta forma se convierte en un valor básico utilizando el método de evaluación seleccionado. Se comprueba la verosimilitud del valor básico de la curva cinética utilizando el método de chequeo.
Existen los siguientes métodos de medición:

- Medición del tiempo de coagulación
- Medición de la velocidad
- Medición del nivel de señal total.

F. Ensayos

Para procesar ensayos es necesario un procedimiento y una definición de ensayo. En el procedimiento de ensayo se definen los pasos del procedimiento del analizador (pipeteo, mezcla, incubaciones, etc.). La definición del ensayo acompaña principalmente los pasos del procedimiento del ordenador personal (método de evaluación de los valores básicos, método de chequeo, etc.).
Se pueden asignar a un ensayo varios procedimientos (por ejemplo, cálculo de ratios). También se puede utilizar un solo procedimiento para diversos ensayos (por ejemplo, PT y fibrinógeno derivado).

1.5.4.2 Resultado de la medición

Aquí se convierte el valor básico registrado en el procedimiento de ensayo en un resultado. Se dispone de las siguientes opciones:

- **Sin curva de referencia**

Valor básico = Resultado
El valor básico obtenido es también el resultado, tal y como se muestra en la lista de trabajo.
Ejemplo: APTT (seg)
Ratio

El método de evaluación de la proporción sólo puede utilizarse en aquellos ensayos que requieran precisamente una tromboplastina para realizar el ensayo. El valor ISI y el MNPT (tiempo medio de protrombina normal) están incluidos en los datos de lote de la tromboplastina.

El resultado se calcula del siguiente modo:

Resultado = valor básico de la muestra/MNPT

En caso de que el valor básico ya esté disponible de otra medición anterior, no es necesario hacer ninguna medición para esta solicitud. Se calculará el resultado.

- **INR**

El INR es una ampliación del ratio. Al igual que el valor MNPT, también es necesario el valor ISI (= Índice internacional de sensibilidad).

Resultado = (valor básico de la muestra/MNPT)$^{\mathbf{ISI}}$ = Ratio$^{\mathbf{ISI}}$

Este valor también se puede calcular sin tener que realizar ninguna medición adicional en caso de que esté disponible el valor básico.

- **Calibración**

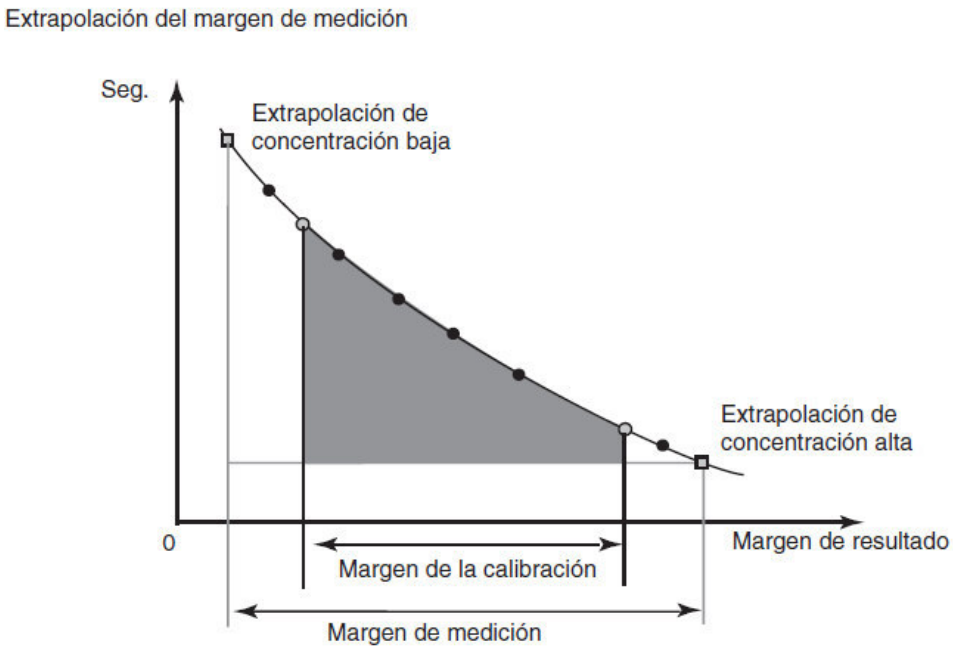
Con el fin de poder evaluar una medición cuantitativamente, es necesaria una curva de referencia para cada ensayo. Se puede crear utilizando un grupo de plasmas, un plasma estándar o un calibrador. La calibración puede ser de un único punto, en el caso de las relaciones lineales, o una calibración de varios puntos.

Para la calibración de varios puntos se pueden utilizar calibradores. En caso de que se utilicen grupos de plasma o plasma estándar, el analizador puede realizar las diluciones.

Es posible ampliar el rango de medición definido de este modo mediante una extrapolación. Los resultados se pueden calcular para todos los valores medidos que queden dentro del rango extrapolado.

El rango de medición también se puede ampliar mediante mediciones reales hasta un múltiplo de la concentración estándar, mientras se comprueba si es significativo para los parámetros medidos y el procedimiento de ensayo utilizado.[25]

Figura 2: Margen de medición



Fuente: Manual de instrucciones BCS Sistemas

- **Validación**

Las curvas de referencia registradas están sujetas a criterios de validación internos:

- La curva debe ser estrictamente monótona;
- La curva sólo debe desviarse un determinado porcentaje de la curva de validación.
- Las réplicas deben ser suficientemente similares (las desviaciones permitidas se determinan en la definición del procedimiento de ensayo).

Si se cumplen todos los criterios, la curva es válida. En caso de que la curva no sea válida, el analizador la repetirá automáticamente si el software se configura correctamente.[25]

- **Curva patrón**

La curva patrón se utiliza para evaluar determinados ensayos (por ejemplo, fibrinógeno derivado). Se ha determinado experimentalmente y sólo está disponible para los ensayos DADE BEHRING.

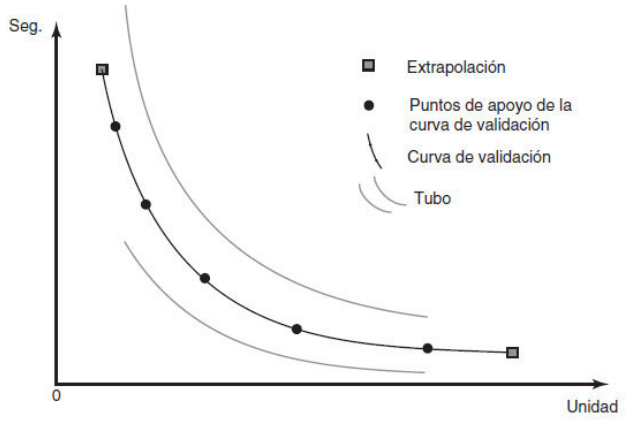
Los datos de la curva patrón se envían automáticamente junto con el resto de los datos de lote al efectuarse la lectura del código de barras de un reactivo.

Es posible solicitar manualmente las propias curvas para cada ensayo, independientemente de la curva patrón (excepto Fibrinógeno derivado).

- **Curva de validación**

La curva de validación se utiliza para comprobar las curvas de referencia que haya registrado por sí mismo. Para los ensayos DADE BEHRING se suministran curvas de referencia (= curvas de validación) determinadas experimentalmente. Es posible definir el margen de confianza de esta curva y obtener una curva de validación, es decir, una curva que incorpore el intervalo de confianza a cada lado.

Figura 2: Curva de validación (con margen de confianza)



Fuente: Manual de instrucciones de BCS Sistemas

En caso de que la curva de referencia registrada quede parcialmente fuera de los valores del eje de las ordenadas del "tubo" (= margen de confianza), la curva de referencia podría no ser válida. Es posible repetir la calibración, corregirla o solicitar la repetición de puntos por separado.[25]

- **Mediciones de control**

Las mediciones de control se realizan para evaluar las mediciones de las calibraciones y de las muestras.

Definición del procesamiento de control

Los resultados de las muestras se validan en función de los controles que los referencian.

- **Validación de los resultados de las muestras**

La validación se rige por el eje temporal, es decir, los controles de un determinado ensayo se miden dentro de un determinado periodo. Las mediciones de las muestras quedan entre las distintas mediciones de los controles.

1.5.5 Control de calidad en pruebas de coagulación

El sistema de gestión de calidad exige llevar registro de los controles del equipo, temperaturas de incubadoras de muestras-reactivos, volúmenes de dispensación y tiempos de incubación.

Se debe mantener registro para la gestión de los reactivos, plasma control, plasma calibrador en torno a cambios o variaciones:

a) En marcas, proveedores

b) En sus lotes

c) Fecha de solicitud

d) Fecha y conformidad de la recepción en el laboratorio

e) Fecha de elaboración

f) Fecha de expiración

g) Periodo de uso (inicio y término)

h) Registro de almacenamiento y control de temperaturas

i) Otros antecedentes.

1.5.5.1 Control de calidad interno

Es recomendable proyectar las adquisiciones con los proveedores de material control y reactivos con lotes que abarquen un periodo de por lo menos 1 año.

Se recomienda el uso de material control comercial liofilizado en dos niveles e integrados en cada corrida analítica.

El material de control liofilizado debe reconstituirse de acuerdo a las especificaciones del fabricante, en términos generales indican: reconstituir con agua destilada grado reactivo,

dejar el reactivo en reposo entre 15 y 30 minutos, en la mitad del tiempo invertir sólo en una oportunidad para incluir el liofilizado remanente en la tapa.

El volumen de agua para la reconstitución debe ser medido con micropipetas controladas. En el caso de no contar con micropipetas se puede usar alternativamente pipeta de doble aforo de 1 mL.

El material de control reconstituido y sin alicuotar es estable a 4°C por 72 hrs. En el caso de alicuotar utilice tubos eppendorf o criotubos con el volumen suficiente para uso diario, en éste último caso almacenar a -20°C con estabilidad por 10 días. Para descongelar utilizar baño maría a 37° C por 3 a 5 minutos.

Para el cálculo de los límites de control se sugiere utilizar el modelo "N20" u otros similares, acto seguido aplicar un método para exclusión de aberrantes. Definidos los límites de control estos deben ser presentados a través de un método gráfico como por ejemplo: gráficos de Levey-Jennings.

Graficar los resultados de cada control y corrida analítica, manteniendo registro de la evaluación diaria e histórica del CCI.

La evaluación del resultado obtenido en una corrida analítica en el CCI permitirá optar por una decisión precautoria o de rechazo de acuerdo a las reglas de Westgard definidas e implementadas en cada laboratorio y para cada prueba en particular. El análisis de los resultados permite la validación de una corrida analítica y el seguimiento de la fiabilidad metrológica a través de la imprecisión analítica. El seguimiento de la variabilidad en las mediciones de las muestras a través del CCI se realiza a través del cálculo del coeficiente de variación (CV). Corresponde a uno de los estimadores de variabilidad y expresa la imprecisión de los resultados frente al uso de reactivos e instrumentos (volúmenes de dispensación, sistema de lectura, temperaturas de incubación etc.). Es aceptable que el CV intra-laboratorio para el TP y TTPA sea menor de 5 % para un mismo lote de control normal o anormal.[5]

1.5.5.2 Control de calidad externo

El laboratorio debe participar de un programa de evaluación externa de la calidad que debería proporcionar, en lo posible, muestras semejantes a las de pacientes. La dirección del laboratorio debe hacer seguimiento de los resultados y participar en la implementación de acciones correctivas, cuando no se cumpla el criterio de control.

Se recomienda considerar las siguientes actividades y buenas prácticas en el establecimiento de un sistema de control de calidad externo para los métodos cuantitativos:

Establecer y documentar políticas y procedimientos referidos al control de calidad externo.

Asignar las responsabilidades en el monitoreo y revisión de los resultados de control.

Seleccionar los programas externos en base a criterios estandarizados.

Establecer requisitos de calidad en base a la información disponible.

Mantener los registros de los resultados de control, de las correcciones realizadas y de las acciones correctivas implementadas.

Analizar los resultados de las evaluaciones oportunamente para la aplicación de acciones de mejora y registro de las mismas.

Es recomendable además mantener registros de cambio de lote de reactivos de plasma valorado, plasma calibrador, controles de equipos, temperaturas de reactivos, volúmenes de dispensación, tiempos de incubación, tiempo de adquisición y registro del cumplimiento de las reglas de Westgard a modo de establecer la trazabilidad de éstos con los resultados del PEEC.

Se recomienda analizar en conjunto los datos del control de calidad interno y externo utilizando las OPSpecs Charts.[5]

1.6 HIPOTESIS

Siendo un trabajo descriptivo no requiere hipótesis.

CAPITULO II

METODOS

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Descriptivo, prospectivo de corte transversal

2.1.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO:

No aplica.

2.1.3 TAMAÑO DE MUESTRA:

Para este trabajo se aplicará el protocolo estadístico EP15 – A2 CLSI, que indica un tamaño de muestra de 15 resultados (mediciones) para cada uno de los niveles de control (dos niveles), en cada una de las pruebas estudiadas.

Las 15 mediciones son distribuidas en 5 días, correspondiendo a cada día 3 mediciones por nivel de control.

2.1.4 TIPO DE MUESTREO:

Según protocolo CLSI EP15 – A2

2.1.5 UNIDAD MUESTRAL:

02 Niveles de Control marca BIO RAD, Normal lote 78291 y Patológico lote 78292, con fechas de vencimiento 2017 – 04 – 30.

2.1.6 VARIABLES

2.1.6.1 Variable dependiente:

- Precisión
- Veracidad

2.1.6.2 Variable independiente:

Pruebas de coagulación

- Tiempo de protrombina
- Tiempo de tromboplastina parcial activada
- Fibrinógeno

2.1.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Ver cuadro adjunto.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	Def. conceptual	Def. operacional	Dimensiones	Def. operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Escala de medición
Pruebas de coagulación	Exploran la participación de los factores de la coagulación.	Análisis destinados a entregar información acerca del proceso de la coagulación en el ser humano.	Tiempo de protrombina	Valora vía extrínseca, también engloba vía común.	Razón	Cuantitativo	Segundos
			Tiempo de tromboplastina parcial activada	Valora vía intrínseca, engloba además vía común.	Razón	Cuantitativo	Segundos
			Fibrinógeno	La concentración es inversamente proporcional al tiempo de coagulación del plasma diluido.	Razón	Cuantitativo	g/l
Precisión	La precisión de un método analítico es el grado de proximidad entre resultados independientes obtenidos en condiciones estipuladas.	Analiza la información provista por el fabricante en el manual del instrumento o inserto del reactivo.	Precisión total	Precisión intralaboratorio o intermedia.	Razón	Cuantitativo	CV%
			Repetibilidad	Precisión intracorrida o intraserie	Razón	Cuantitativo	CV%
Veracidad	Grado de proximidad entre valor promedio obtenido de una distribución de resultados y el valor verdadero de la muestra.	Proximidad entre la media de un número infinito de valores medidos repetidos y valor de referencia.	Sesgo (Bias)	Valor estimado de un error sistemático	Razón	Cuantitativo	Sesgo %

2.1.8 PLAN DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

2.1.8.1 Plan de recolección de datos

Para realizar este protocolo se empleó material de control BIO-RAD de Estados Unidos con valores conocidos obtenido del reporte mundial de febrero 2016 para el lote 78290 de controles ***lyphochek coagulation***.

- La evaluación se realizó con dos materiales de referencia de coagulación con concentraciones próximas a niveles normal y patológica de decisión médica.
- Se retiró del refrigerador y se dejó reposar 15 minutos a temperatura ambiente.
- Se reconstituyó cada control con 1ml de agua destilada y se dejó reposar por 15 minutos girándolo en círculos de vez en cuando para garantizar la homogeneidad.
- Cada material de referencia de procesó por triplicado durante 5 días.

2.1.8.2 Análisis de datos

Para realizar el procesamiento estadístico de los datos se utilizó una planilla de cálculo de Excel. (Anexo A).

En el proceso de verificación de métodos se obtuvieron datos del rendimiento del sistema de medición en las condiciones de trabajo del laboratorio. Con los datos de desempeño del método se obtienen estadísticos tales como el coeficiente de variación (CV), con el cual se evaluó la imprecisión o error aleatorio, y el sesgo, que mide la veracidad o error sistemático; con ambos parámetros se pudo calcular el error total del método en el laboratorio (ETL) el que es cotejado con el error total permitido elegido (ETP) de distintas fuentes disponibles (CLIA`88, Variabilidad Biológica, RCPA, etc.).

Para la verificación de precisión intermedia (intra-laboratorio) y repetibilidad (intra-corrida), medidas como desviación estándar (DE) o CV, y para evaluar veracidad, medida en términos del sesgo o error sistemático.

2.1.9 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por las características del estudio, no se requirió.

CAPITULO III

RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1 Selección de requisitos de la calidad

Los requerimientos de calidad es el error total máximo permitido por el laboratorio, los requisitos seleccionados para el estudio son de la fuente CLIA 88.

Tabla 1. Requisitos de la calidad

ANALITO	REQUISITOS DE CALIDAD CLIA 88
TP	**15%**
TTPa	**15%**
FIBRINOGENO	**20%**

Fuente: CLIA 88

3.2 Resultados EP15A2

Se aplicó el protocolo EP15A2 (CLSI) durante cinco días del 18 de julio al 22 de julio del año 2016, realizándose las mediciones en el instrumento BCS XP Siemens del laboratorio del Centro de Emergencia de Lima Metropolitana. Se utilizaron dos niveles de controles ***Lyphochek coagulation (BIO-RAD).***

3.2.1 Tiempo de protrombina

Para el ***thromborel S*** el fabricante registró un CVr de 0.7% y CVi de 1.5% para el nivel 1, en el nivel 2 un CVr de 1.2% y CVi de 2.20%, el valor de la concentración para los niveles 1 y 2 de controles Lyphochek BIO-RAD son, en el nivel 1, media de 11.84 segundos y para el nivel 2, media de 38.96 segundos

Tabla 2. Resultados de TP nivel 1 Lyphochek coagulation BIO-RAD

NIVEL 1 – Lypochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**

1	**11.78**	**11.89**	**11.82**	**11.88**	**11.85**
2	**11.89**	**11.81**	**11.83**	**11.92**	**11.73**
3	**11.74**	**11.76**	**11.81**	**11.90**	**11.76**

Analito: tiempo de protrombina, instrumento: BCS – XP, reactivo: Thromborel S. Fuente: Propia

Tabla 3. Resultados de TP nivel 2 Lyphochek coagulation BIO-RAD

NIVEL 2 Lypochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**
1	**38.52**	**37.66**	**37.88**	**38.08**	**38.23**
2	**38.19**	**37.25**	**37.56**	**38.12**	**38.23**
3	**38.11**	**38.13**	**37.56**	**38.01**	**38.39**

Fuente: Propia

En el nivel 1, el ensayo de repetibilidad arrojó los siguientes resultados, Sr 0.0544; el cual es menor al resultado del fabricante (0.0829), esto indica que la repetibilidad en el nivel 1 fue verificada. En el ensayo de precisión intermedia, se obtuvo un Si de 0.0638; el cual es menor al reportado por el fabricante (0.1776), por cuanto la precisión intermedia es aceptada y verificada sin requerir intervalo de verificación.

Para el ensayo de veracidad se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 18). A partir de los datos se halla un Bias de 0.1 y un intervalo entre 11.39 seg. a 12.26 seg. El resultado obtenido en el experimento fue de 11.825 seg hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

En el nivel 2, el ensayo de repetibilidad arrojo los siguientes resultados, Sr 0.2396 el cual es menor al resultado por el fabricante (0.4675), esto indica que la repetibilidad para el nivel 2 fue verificado. En el ensayo de precisión intermedia se obtuvo un Si de 0.3607 el cual es menor al reportado por el fabricante (0.8571), por cuanto la precisión intermedia es aceptada y verificada sin requerir el intervalo de verificación.

Para el ensayo de veracidad, se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 16). A partir de los datos se halla un Bias de 2.5 y un intervalo entre 36.26 seg a 39.73seg. El resultado obtenido en el experimento fue 37.995 seg hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

A continuación, todos los resultados descritos se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Cálculos estadísticos en la verificación del Tiempo de Protrombina

Nivel	Concent.	Unidades	Tea (CLIA)	Media (s)	SDr	CVr	SDi	CVi	Bias	Precisión	Veracidad
1	11.84	Seg.	15	11.83	0.05	0.5	0.06	0.5	0.1	**Aceptado**	**Aceptado**
2	38.96	Seg.	15	38.00	0.24	0.6	0.36	0.9	2.5	**Aceptado**	**Aceptado**

Fuente: Propia

3.2.2 Tiempo de tromboplastina parcial activada

Para el ***pathromtin SL***, el fabricante registró un CVr de 0.6% y CVi% de 0.3 para el nivel 1, en el nivel 2 un CVr de 2.0% y CVi de 2.80%, el valor de la concentración para los niveles 1 y 2 de controles Lyphochek BIO-RAD son, en el nivel 1, media de 35.790 segundos y para el nivel 2, media de 108.900 segundos

Tabla 5. Resultados de TTPa nivel 1 Lyphochek coagulation BIORAD

NIVEL 1 – Lyphochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**
1	36.71	36.90	36.68	36.44	36.89
2	36.15	36.88	36.20	36.87	36.94
3	36.49	36.49	36.60	36.52	36.23

Analito: tiempo de tromboplastina parcial activada, Instrumento: BCS-XP, reactivo: Pathromtin SL. Fuente: Propia

Tabla 6. Resultados de TTPa nivel 2 Lyphochek coagulation BIORAD

NIVEL 2 – Lyphochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**
1	108.83	107.31	106.02	107.40	107.69
2	107.32	107.86	108.34	107.15	107.50
3	105.94	106.46	107.50	109.12	106.62

Fuente: Propia

En el nivel 1, el ensayo de repetibilidad arrojó los siguientes resultados, Sr 0.2859; el cual es mayor al resultado por el fabricante (0.2147), esto indica que la repetibilidad en el nivel 1 no fue verificada. Se requirió aplicar un intervalo de verificación el cual resulto de 0.3072 con el que se acepta la verificación de repetibilidad en esta prueba.

En el ensayo de precisión intermedia, se obtuvo un Si de 0.2676; el cual es mayor al reportado por el fabricante (0.1074), por cuanto la precisión intermedia es rechazada y no verificada. Para el caso de precisión intermedia también se requirió un valor de verificación que fue de 0.15, siendo menor al obtenido por cuanto la verificación no es aceptada.

Para el ensayo de veracidad se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 13). A partir de los datos se halla un Bias de 3.7 y un intervalo entre 35.16 seg a 38.04 seg. El resultado obtenido en el experimento fue de 36.599 seg hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

En el nivel 2, el ensayo de repetibilidad arrojó los siguientes resultados, Sr 1.0434; el cual es menor al resultado por el fabricante (2.1780), esto indica que la repetibilidad para el nivel 2 fue verificada. En el ensayo de precisión intermedia se obtuvo un Si de 0.8958 el cual es menor al reportado por el fabricante (3.0492), por cuanto la precisión intermedia es aceptada y verificada sin requerir el intervalo de verificación.

Para el ensayo de veracidad, se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 13). A partir de los datos se halla un Bias de 2.2 y un intervalo entre 100.60 seg a 114.21 seg. El resultado obtenido en el

experimento fue de 107.404 seg hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

A continuación, todos los resultados descritos se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Cálculos estadísticos en la verificación del Tiempo de tromboplastina parcial activada

Nivel	Concent.	Unidades	Tea (CLIA)	Media (s)	SDr	CVr	SDi	CVi	Bias	Precisión	Veracidad
1	35.79	Seg.	15	36.60	0.29	0.8	0.27	0.7	3.7	**No Aceptado**	**Aceptado**
2	108.90	Seg.	15	107.40	1.04	1.0	0.90	0.8	2.2	**Aceptado**	**Aceptado**

Fuente: Propia

3.2.3 Dosaje de fibrinógeno

Para el ***multifibren U***, el fabricante registró un CVr de 2.9% y CVi de 1.60% para el nivel 1, en el nivel 2 un CVr de 7.20% y CVi de 3.40%, el valor de la concentración para los niveles 1 y 2 de controles Lyphochek BIO-RAD son, en el nivel 1, media de 332.50 mg/dL y para el nivel 2, media de 151.10 mg/dL.

Tabla 8. Resultados de Fibrinógeno nivel 1 Lyphochek coagulation BIORAD

NIVEL 1 – Lyphochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**
1	332.85	339.36	327.25	338.09	322.82
2	335.62	337.64	331.22	334.22	321.23
3	323.92	325.07	322.34	329.01	336.78

Analito: Fibrinógeno, instrumento: BCS-XP, reactivo: Multifibren U.

Fuente: Propia

NIVEL 2 – Lyphochek coagulation BIORAD					
DIAS	**18-jul**	**19-jul**	**20-jul**	**21-jul**	**22-jul**
1	147.48	154.72	151.64	151.41	151.65

2	153.38	145.14	141.80	146.15	156.81
3	158.03	150.02	146.37	150.73	155.49

Fuente: Propia

En el nivel 1, el ensayo de repetibilidad arrojó los siguientes resultados, Sr 6.5115; el cual es menor al resultado por el fabricante (9.6425), esto indica que la repetibilidad en el nivel 1 fue verificada. En el ensayo de precisión intermedia, se obtuvo un Si de 6.3558; el cual es mayor al reportado por el fabricante (5.3200), por cuanto la precisión intermedia necesito aplicar el valor de verificación y fue aceptado.

Para el ensayo de veracidad se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 13). A partir de los datos se halla un Bias de 0.6 y un intervalo entre 307.39 mg/dL a 353.60 mg/dL. El resultado obtenido en el experimento fue de 330.495 mg/dL hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

En el nivel 2, el ensayo de repetibilidad arrojó los siguientes resultados, Sr 4.2549; el cual es menor al resultado por el fabricante (10.8792), esto indica que la repetibilidad para el nivel 1 fue verificada. En el ensayo de precisión intermedia, se obtuvo un Si de 4.6892; el cual es menor al reportado por el fabricante (5.1374), por cuanto la precisión intermedia es aceptada y verificada sin requerir el intervalo de verificación.

Para el ensayo de veracidad se obtuvieron del reporte mundial los valores de DS del grupo par y el número de laboratorios participantes (n = 13). A partir de los datos se halla un Bias de 0.3 y un intervalo entre 131.54 mg/dL a 169.90 mg/dL. El resultado obtenido en el experimento fue de 150.721 mg/dL hallándose dentro del intervalo de verificación, indicando que la veracidad es aceptada.

A continuación, todos los resultados descritos se presentan en la tabla 7.

Tabla 10. Cálculos estadísticos en la verificación del Fibrinógeno

Nivel	**Concent.**	**Unidades**	**Tea (CLIA)**	**Media (mg/dL)**	**SDr**	**CVr**	**SDi**	**CVi**	**Bias**	**Precisión**	**Veracidad**
1	332.50	mg/dL	20	330.50	6.51	2.0	6.36	1.9	0.6	**Aceptado**	**Aceptado**
2	151.10	mg/dL	20	150.72	4.26	2.82	4.69	3.1	0.3	**Aceptado**	**Aceptado**

Fuente: Propia

3.3 Estimación del error total

El error total obtenido por el laboratorio se obtiene a partir de la siguiente fórmula.

$$ET = Z^* CV + Bias$$

$$ET = 1.65^* CV + Bias$$

CV: Se obtiene a través del control interno o coeficiente de variación intralaboratorio. Bias: Se obtiene habitualmente a partir de un programa de evaluación externa de la calidad o de la comparación interlaboratorios. Z: multiplicador que representa el nivel de confianza deseado, corresponde a 1.65 para un intervalo de confianza del 95%.

Tabla 11. Estimación de Error total

Analito	Nivel	CV	Bias	ETobtenido	Tea (CLIA)	Valor limitante
TP	**1**	0.5	0.1	0.925	15	No
	2	0.9	0.25	1.735	15	**Si**
TTPa	**1**	0.7	3.7	4.855	15	**Si**
	2	0.8	2.2	3.52	15	No
Fibrinógeno	**1**	1.9	0.6	3.735	20	No
	2	3.1	0.3	5.415	20	**Si**

Al comparar el error total obtenido frente a los requisitos de la calidad de cada prueba, siempre fueron menores.

Valor limitante: Con el valor limitante se realizó la planificación del control estadístico de calidad interno.

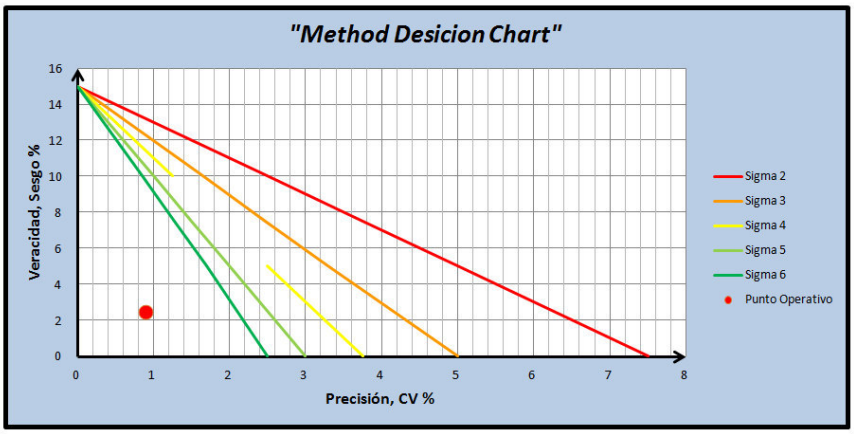
3.4 Selección del esquema de control de calidad interno

Con los datos obtenidos de CV, sesgo y ETL se determinó el punto operativo (PO). El PO describe cómo opera una metodología y evalúa el rendimiento de la misma. De la gráfica surge cuantas muestras controles son necesarias procesar en cada corrida analítica y que reglas de control se deben aplicar.

Para establecer la planificación del esquema de CCI, se emplea la tabla de sigmametría, con el error sistemático crítico a partir del nivel limitante en cada una de las pruebas.

3.4.1 Planificación de control de calidad interno, tiempo de protrombina

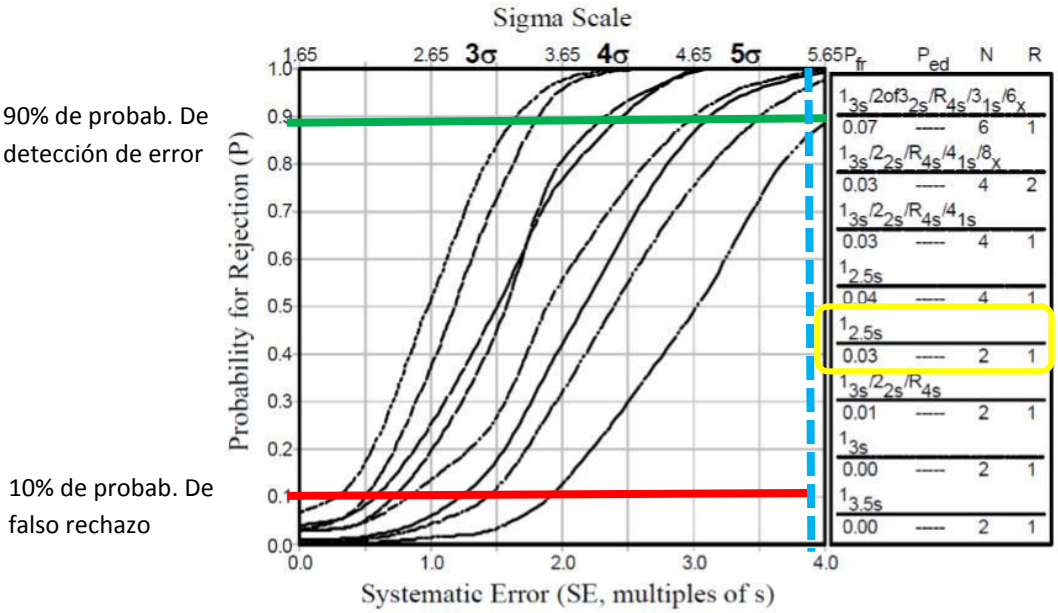
Tabla 12. Carta de decisión de método de TP



Analito	TP
Tea	15%
Sesgo	2.5%
CV	0.9%
TE	4.3%
Sigma (σ)	13.9
E.S.C	12.2
Desempeño	Clase mundial

Fuente: Propia

Tabla13. Gráfica de poder de TP



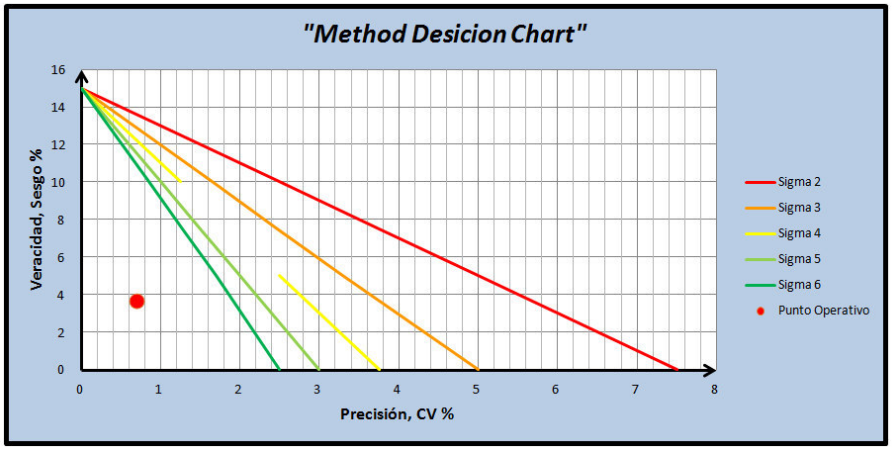
Probabilidad de falso rechazo 3%

Probabilidad de detección de error 99%

El esquema de CCI aplicable según el desempeño es dos niveles de control por corrida, con la regla a evaluar $1_{2,5}S$

3.4.2 Planificación de control de calidad interno, tiempo de tromboplastina parcial activada

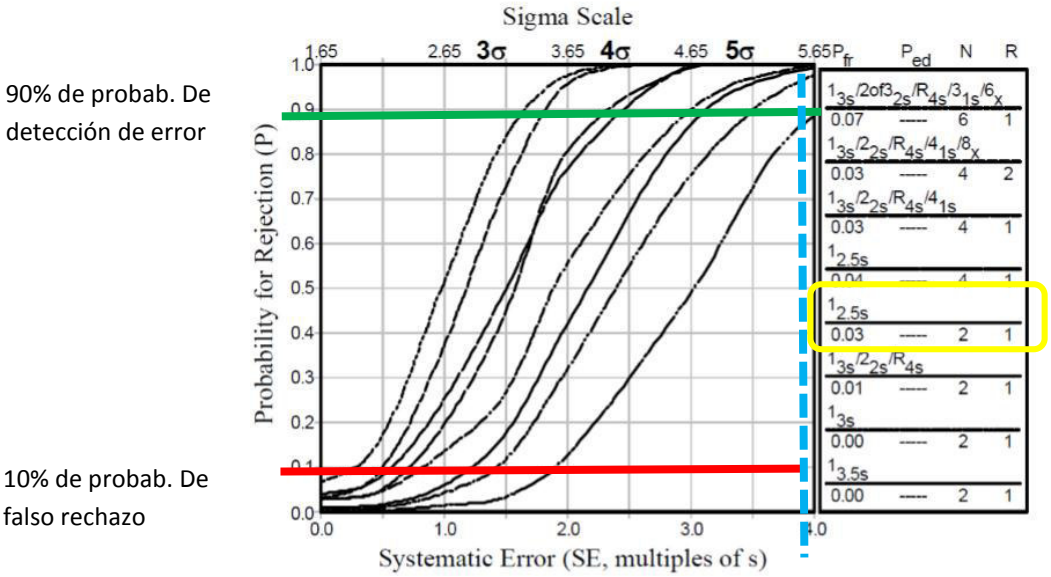
Tabla 14. Carta de decisión de método de TTPa



Analito	TTPa
Tea	15%
Sesgo	3.7%
CV	0.7%
TE	5.1%
Sigma (σ)	16.1
E.S.C	14.5
Desempeño	Clase mundial

Fuente: Propia

Tabla15. Gráfica de poder de TTPa



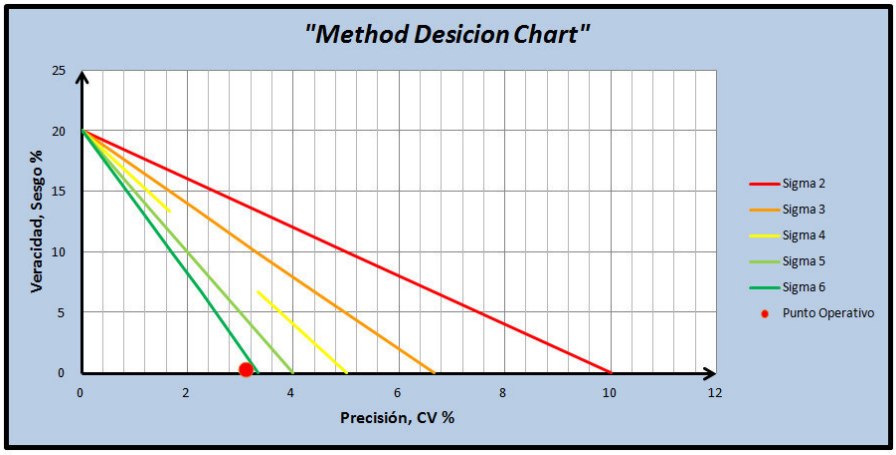
Probabilidad de falso rechazo 3%

Probabilidad de detección de error 99%

El esquema de CCI aplicable según el desempeño es dos niveles de control por corrida, con la regla a evaluar $1_{2,5}S$

3.4.3 Planificación de control de calidad interno, fibrinógeno

Tabla 16. Carta de decisión de método de Fibrinógeno



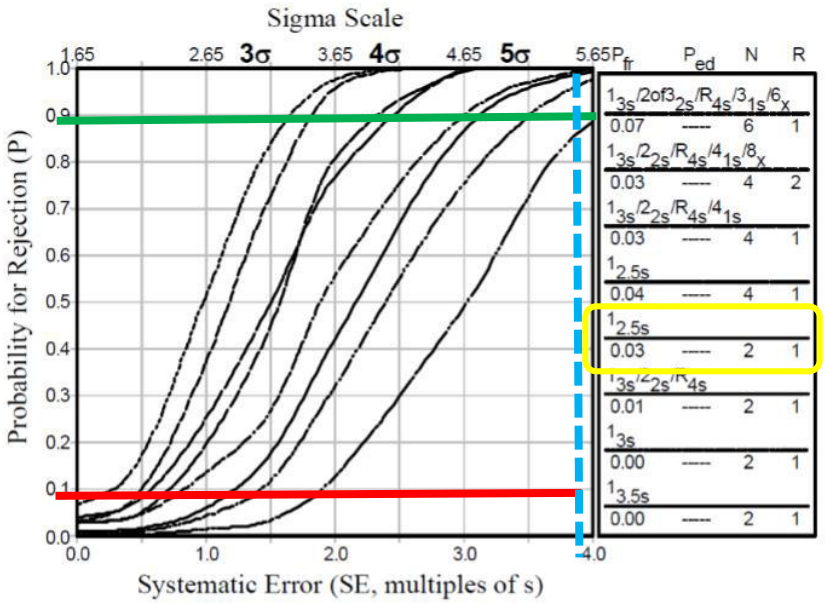
Analito	Fibrinógeno
Tea	20%
Sesgo	0.3%
CV	3.1%
TE	6.5%
Sigma (σ)	6.4
E.S.C	4.7
Desempeño	Clase mundial

Fuente: Propia

Tabla17. Gráfica de poder de FIBRINÓGENO

90% de probab. De detección de error

10% de probab. De falso rechazo



Probabilidad de falso rechazo 3%

Probabilidad de detección de error 99%

El esquema de CCI aplicable según el desempeño es dos niveles de control por corrida, con la regla a evaluar $1_{2,5}S$

CAPITULO IV

DISCUSIONES

4.1 DISCUSIONES

En algunas circunstancias los protocolos de precisión y veracidad no cumplen los criterios de aceptación debido principalmente a que los datos aportados por el fabricante sobre el desempeño del método fueron realizados en condiciones distintas a las de un laboratorio de rutina. Al aplicar la evaluación de los procedimientos de medida el usuario logra demostrar el desempeño adecuado del sistema y además implementar una estrategia de control de calidad interno que asegura la máxima detección de error y la estabilidad analítica de los mismos.

Geens. (2014) "Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters". La precisión en condiciones de repetibilidad y la precisión intralaboratorial obtenidos fueron menores a los reportados por el fabricante, por lo que la precisión y el error total fueron aceptables. En conclusión, el instrumento Sysmex CS 5100 es adecuado para la determinación del APTT, PT, Fibrinógeno, Dímero D y trombina en el análisis de rutina. Al igual que nuestro experimento se verificó la precisión resultando aceptable. En el instrumento Sysmex CS 5100 se determinó el sigma de los analitos, para TP obtuvieron una sigma mayor a 6 empleando un TEA de 17 como requerimiento de calidad, para el TTPa obtuvo un sigma de 2.7 empleando un TEA de 6.7, para el fibrinógeno obtuvieron un sigma de 4 empleando un TEA de 20 según CLIA 88. En nuestro instrumento BCS XP Siemens obtuvimos sigmas mayores a 6 en los analitos TP, TTPa y fibrinógeno con un TEA de 15, 15 y 20 respectivamente según el requisito de calidad CLIA 88.

Anyosa Rivas. 2015. "Verificación de la Precisión y Veracidad del Tiempo de Protrombina en el analizador de coagulación SYSMEX CS 2100i, Laboratorio UNILABS. Villa María del Triunfo. Lima-Perú, 2015". En el presente estudio se pudo verificar el desempeño del método para precisión y veracidad mediante el empleo del Protocolo de la CLSI EP 15-A2 para la prueba tiempo de protrombina en el Analizador de coagulación SYSMEX CS, permitiendo aceptar el analizador para realizar las pruebas de tiempo de

protrombina en el laboratorio. Se obtuvieron resultados para precisión en condiciones de repetibilidad (SD= 0,116 y SD= 0,386); y para precisión intralaboratorio (SD= 0,119 y SD= 0,359) para el nivel Normal y Patológico respectivamente. Para la veracidad se obtuvieron sesgos de 5,2% y 3,9% para el nivel Normal y nivel Patológico respectivamente. Al igual que nuestro experimento se cumplió con los criterios de aceptabilidad con el esquema de procesamiento de materiales de control con una duración de 5 días consecutivos y 3 replicados por cada día. Se determinó un sigma de 8.9 para el tiempo de protrombina con los datos obtenidos del presente trabajo en el instrumento Sysmex CS 2100, en nuetro instrumento Sysmex BCS XP obtuvimos un sigma de 13.9, ambos instrumentos tiene un buen desempeño para el tiempo de protrombina.

Varas Rodriguez. 2016 "Cuantificación del desempeño analítico de los métodos automatizados empleados en el laboratorio de Hematología del INEN mediante la métrica sigma". Los autoanalizadores hematológicos estudiados Sysmex XE 2100 cumplen con las especificaciones de la calidad en los cinco parámetros evaluados (WBC, RBC, PQ, HB y HTO) con un nivel sigma bueno a excelente. Este instrumento tiene un alta performance y estabilidad. Demostraron un nivel de sigma constante a través de los meses. Los autoanalizadores coagulométricos evaluados STA compact Stago presentaron una performance baja en la mayoría de los seis parámetros evaluados, en algunos casos es inaceptable. Bajo el punto de vista six sigma no tiene un buen desempeño durante el periodo de estudio. Los valores de error sistemático crítico obtenidos fueron útiles para aplicarlos en los gráficos de distribución normalizada, para la estrategia de control de calidad interno de los instrumentos. Al igual que nuestro experimento se trabajó con el requerimiento de calidad TEa en donde nosotros obtuvimos un six sigma de buen rendimiento para todos nuestros analitos en el instrumento Sysmex BCS XP.

Val C. 2012 "Planificación de control de calidad interno (CCI) en hemostasia". Se evaluó el desempeño del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en el instrumento Sta Compact Stago, se trabajó con los requisitos de calidad CLIA 88, como fuente de Bias se utiliza la media propia y la media proporcionada por el

fabricante, como fuente de CV se utiliza el CV calculado durante el período evaluado. En función del desempeño se asigna la regla de control apropiada para cada analito. Se observó un sigma <5 para TP en el nivel 1 y TTPa en el nivel 2, y un sigma >6 para fibrinógeno. En función del desempeño se asignó la regla de control apropiada para TP y TTPa 2.5S y para fibrinógeno 3.5S. Nosotros obtuvimos sigmas >6 para los analitos TP, TTPa y fibrinógeno con el instrumento Sysmex BCS XP, asignamos la regla de control $1_{2.5}S$ según el desempeño de nuestros analitos TP, TTPa y fibrinógeno.

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluó la precisión y veracidad de las pruebas de coagulación en el analizador BCS-XP Siemens, resultando aceptada.

Se seleccionó los requisitos de calidad CLIA 88, para facilitar el análisis inicial de la calidad analítica en las pruebas de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno; concluyendo.

- Se aplicó el protocolo EP15A2, en las pruebas de coagulación, siendo aceptada la precisión en condiciones de repetibilidad para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno en los dos niveles de control.
- Se aceptó la precisión intermedia en el tiempo de protrombina y fibrinógeno para los dos niveles de control.
- No se aceptó la verificación de la precisión intermedia en el nivel 1 de los controles ***Lyphochek BIO-RAD*** para el tiempo de tromboplastina parcial activada, solo se aceptó en el nivel dos de los controles ***Lyphochek BIO-RAD.***
- Se verifica la veracidad en las pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. Se halló el error total para el tiempo de protrombina 4.3%; tiempo de tromboplastina parcial activada 5.1% y fibrinógeno 6.5%; siendo todos menores al requisito de calidad correspondiente CLIA 88.
- Al planificar el esquema de control de calidad interno para el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno se seleccionó la regla $1_{2,5}S$, con dos niveles de control por corrida. Con una probabilidad de detección de error al 90% y probabilidad de falso rechazo al 3%.

5.2 RECOMENDACIONES

La ejecución del presente estudio, resulta especialmente útil como un punto de referencia para la implementación del sistema de control de calidad analítico, por lo que es importante que el laboratorio realice las verificaciones de todos sus analitos.

La ejecución de estos protocolos en el laboratorio clínico, permiten realizar un diagnóstico situacional del comportamiento de los procedimientos en condiciones de rutina de cada laboratorio y da un panorama general frente a las especificaciones descritas por el fabricante en su inserto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dra. Olga Silvia Pantaleón Bernal, Lic. María Eugenia Triana Mantilla, Dra. Cs. Milagros Tomasa García Mesa. Standardization of quality control in the haemostasis laboratory. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV). La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013
2. Ricardo Guglielmone y col. Verificación de métodos en un laboratorio acreditado y planificación del control de calidad interno. Acta Bioquím Clín Latinoam 2011; 45 (2): 335-47.
3. Alberto Zamora Palma. Verificación de la imprecisión empleando dos protocolos. Octubre - Diciembre, 2011. Rev Mex Patol Clin, Vol. 58, Núm. 4, pp 180-185.
4. Moreno Hernández y col. Consenso sobre estandarización de las pruebas de coagulación. Las recomendaciones nacionales del Grupo Cooperativo Mexicano de Hemostasia y Control de Calidad. Revista de Hemostasia y Trombosis, 2008; 2(2,3 y4): 102 – 114.
5. James O. Westgard, Ph.D. Prácticas Básicas del Control de la Calidad. Edición Wallace Coulter. Madison: QC Westgard; 2013.
6. R. Neill Carey y col. EP15-A2 *User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP15-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.*
7. Luis Alberto Chávez – Almazán y cols. Evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor. Bioquimica, junio, 2009, Vol. 34, Núm. 2, abril –, pp. 69 – 76.
8. María Eugenia Kordys y cols. Evaluación de métodos y establecimiento de valores de referencia hematológicos para la población del Gran Mendoza. Revista de la Asociación Bioquímica Argentina, Vol. 78, Núm. 2, mayo – agosto de 2014.
9. Lina Romero y cols. Importancia de la Verificación de Métodos en el Diagnóstico Situacional para la Implementación de un Sistema de Control de Calidad. Revista take control. septiembre 2010, Año 7, N° 19.

10. Val C.; Rodríguez S.; Cimino Y.; Acri M.; Avigliano A. “Planificación de control de calidad interno (CCI) en hemostasia”. Argentina 2012.
11. Gómez A., Abratte R. et al. Verificación de Precisión y Veracidad para dosaje de HbA1c según protocolo EP 15. Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe – Argentina. Año 2008.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays; Approved Guideline, Fifth Edition. CLSI *document H21-A5. Wayne, Clinical and Laboratory Standards Institute. Pensilvania; 2008.*
13. Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Fisiología de la Hemostasia Primaria En: Manual de Hemostasia y Trombosis. Martínez-Murillo C, Quintana-González S, editores. México: Editorial Prado; 1996; p. 5-22.
14. . Instituto de Salud Pública de Chile. Recomendaciones para la etapa Pre-analítica, Analítica y Post- analítica en las prestaciones de coagulación. Abril 2014.
15. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri. Coagulación 2009: una visión moderna de hemostasia. Rev. Medica Universidad de Navarra. Año 2009 Vol 53, N° 1, pág. 19-23.
16. Montserrat Torrent Español. Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. 9° Curso Actualización en Pediatría. Año 2012.
17. María de los Angeles Ochoa – Rico. Control de Calidad en el Laboratorio de Hemostasia. Revista de Hematología, Año 2006 Vol. 7. N° 1.
18. Claudio Lartiga M. Control de calidad analítico en el laboratorio clínico. Acta Med. CSM. Año 2011.
19. Perez I, Redín M, Vives A, Garrido A. “Local verification between the hematological analyzers Sysmex XN-series and XE-5000”. España 2016.
20. D. Xiang, D. Xiang, J. Yue, Y. Lan, C. Sha, S. Ren. “Evaluation of Mindray BC-5000 hematology analyzer: a new miniature 5-part WBC differential instrument”. China 2015.

21. Geens, Vertessen F, Malfait R, Deiteren K, Maes MB. “Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters”. Bélgica 2014
22. T. Lehto, P. HEDBERG. “Performance evaluation of Abbott CELL-DYN Ruby for routine use”. Finlandia 2007.
23. Anyosa Rivas. “Verificación de la Precisión y Veracidad del Tiempo de Protrombina en el analizador de coagulación SYSMEX CS 2100i, Laboratorio UNILABS. Villa María del Triunfo. Lima-Perú, 2015”. 2015.
24. Varas Rodriguez. “Cuantificación del desempeño analítico de los métodos automatizados empleados en el laboratorio de Hematología del INEN mediante la métrica sigma”. 2016.
25. Dade Behring. “Manual de Instrucciones Sistema BCS XP”. Alemania. 2008.

ANEXOS

ANEXO I: Plantilla de Precisión nivel I

Planilla de Precisión (EP 15 A2)

Planilla Protegida

Instrumento:		Analito:		Unidades:			
N° de Serie:		Concentración:		Material:			
				Lote:		Vencimiento:	
Lote del Rvo.:		Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	0.000		
Vto. Del Rvo.:		Vto. Del Cal.					
				SDi(fabricante):	0.000		
Operador:							

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha					
Operador	0	0	0	0	0
Resultado 1(X1)					
Resultado 2(X2)					
Resultado 3(X3)					
Xi=X1+X2+X3	0	0	0	0	0
Promedio (XD)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
X1-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X1-XD)^2$ (A1)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
X2-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X2-XD)^2$ (A2)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
X3-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X3-XD)^2$ (A3)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
A1+A2+A3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Sd^2corrida	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
$XD-X_{total}$	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(XD-X\ total)^2$	0.0000	0.00000	0.0000	0.0000	0.0000

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	
SDr	0.0000

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	
SDi	0.0000

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	#¡DIV/0!
Xtotal	0.00
SD^2corrida,Prom.	0.00000
$S_{r\ (obtenido)}$	0.0000
S_b^2	0.00000
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	#¡DIV/0!
$S_{i\ (obtenido)}$	0.0000
V.V.SDr	0.0000
V.V.SDi	#¡DIV/0!

SDr (fabricante)	0.0000
Repetitibilidad	
Aplicar Verificación	

SDi (fabricante)	0.0000
Desvío Estándar Intralaboratorio	
Aplicar Verificación	

Distribución chi cuadrado	
° de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

Verificación SDr

Ensayo Rechazado

Verificación SDi

#¡DIV/0!

Planilla Protegida

Referencias	
SDr	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Repetitibilidada partir del inserto
SDi	Desvío Estándar Intralaboratorio a partir del inserto
V.V.SDr	Valor de Verificación para SDr obtenido a partir del inserto
V.V.SDi	Valor de Verificación para Sdi obtenido a partir del inserto
Sr	SD en condiciones de repetibilidad obtenido a partir de datos propios
Si	SD en condiciones intralaboratorio obtenido a partir de datos propios

Estas planillas han sido desarrolladas y verificadas usando el programa Microsoft Excel, versión 2010. No se puede garantizar su desempeño en todo sistema dado que hemos encontrado problemas cuando algunos usuarios las han instalado en sus sistemas. El usuario de estas planillas debe verificar su buen funcionamiento antes de usarlas para fines clínicos.

ANEXO II: Plantilla de Precisión nivel II

Planilla de Precisión (EP 15 A2)

Planilla Protegida

Instrumento:		Analito:		Unidades:			
N° de Serie:		Concentración:		Material:			
				Lote:		Vencimiento:	
Lote del Rvo.:		Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	0.000		
Vto. Del Rvo.:		Vto. Del Cal.					
				SDi(fabricante):	0.000		
Operador:							

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha					
Operador	0	0	0	0	0
Resultado 1(X1)					
Resultado 2(X2)					
Resultado 3(X3)					
Xi=X1+X2+X3	0	0	0	0	0
Promedio (XD)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
X1-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X1-XD)^2$ (A1)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
X2-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X2-XD)^2$ (A2)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
X3-XD	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(X3-XD)^2$ (A3)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
A1+A2+A3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Sd^2corrida	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
XD-X $_{total}$	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$(XD-X\ total)^2$	0.0000	0.00000	0.0000	0.0000	0.0000

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	
SDr	0.0000

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	
SDi	0.0000

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	#¡DIV/0!
Xtotal	0.00
SD^2corrida,Prom.	0.00000
$S_{r\ (obtenido)}$	0.0000
S_b^2	0.00000
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	#¡DIV/0!
$S_{i\ (obtenido)}$	0.0000
V.V.SDr	0.0000
V.V.SDi	#¡DIV/0!

SDr (fabricante)	0.0000
Repetitibilidad	
Aplicar Verificación	

SDi (fabricante)	0.0000
Desvío Estándar Intralaboratorio	
Aplicar Verificación	

Distribución chi cuadrado	
° de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

Verificación SDr

Ensayo Rechazado

Verificación SDi

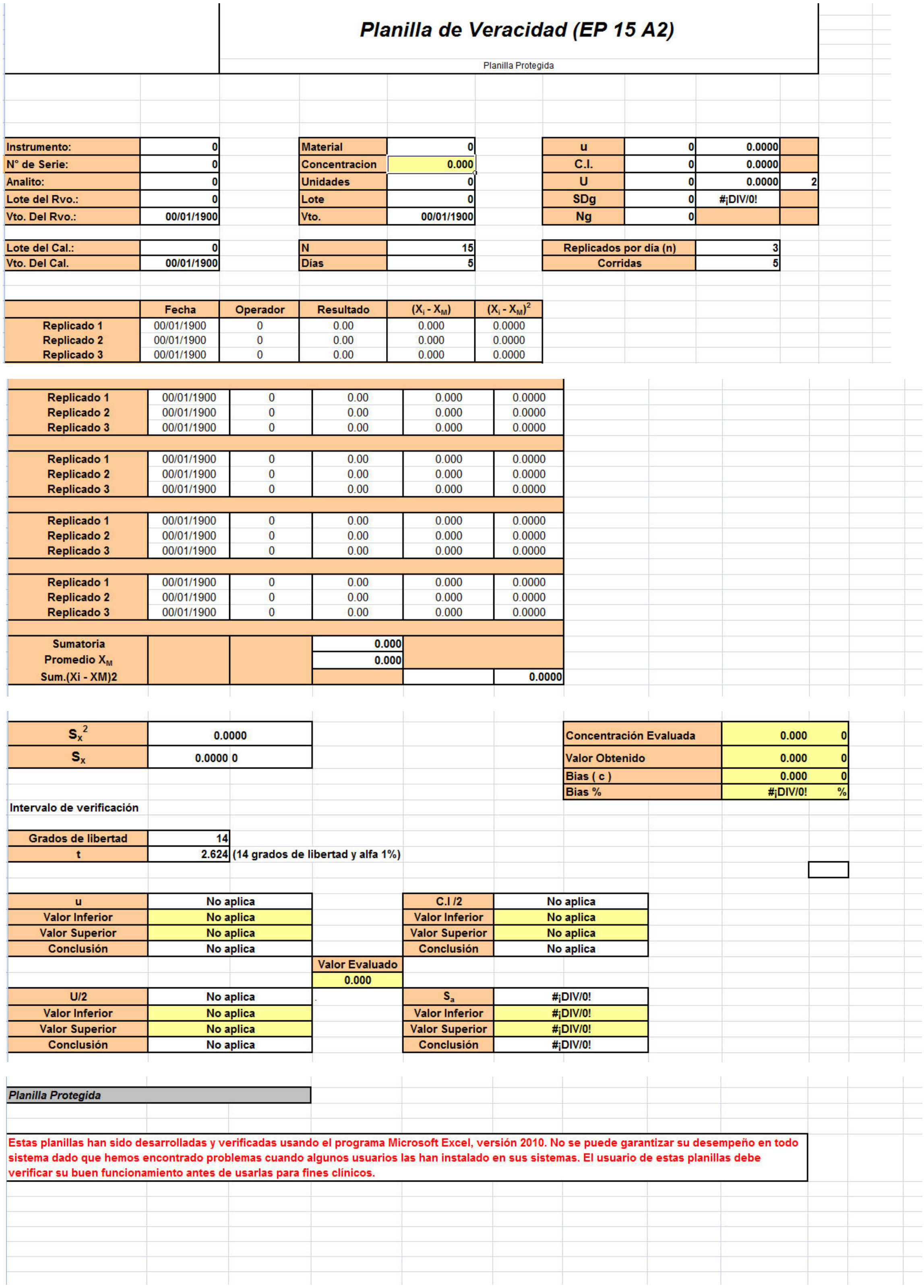
#¡DIV/0!

Planilla Protegida

Referencias	
SDr	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Repetitibilidada partir del inserto
SDi	Desvío Estándar Intralaboratorio a partir del inserto
V.V.SDr	Valor de Verificación para SDr obtenido a partir del inserto
V.V.SDi	Valor de Verificación para Sdi obtenido a partir del inserto
Sr	SD en condiciones de repetibilidad obtenido a partir de datos propios
Si	SD en condiciones intralaboratorio obtenido a partir de datos propios

Estas planillas han sido desarrolladas y verificadas usando el programa Microsoft Excel, versión 2010. No se puede garantizar su desempeño en todo sistema dado que hemos encontrado problemas cuando algunos usuarios las han instalado en sus sistemas. El usuario de estas planillas debe verificar su buen funcionamiento antes de usarlas para fines clínicos.

ANEXO III: Plantilla de Veracidad nivel I



Planilla de Veracidad (EP 15 A2)

Planilla Protegida

Instrumento:	0	**Material**	0	**u**	0	0.0000	
N° de Serie:	0	**Concentracion**	0.000	**C.I.**	0	0.0000	
Analito:	0	**Unidades**	0	**U**	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	0	**Lote**	0	**SDg**	0	#¡DIV/0!	
Vto. Del Rvo.:	00/01/1900	**Vto.**	00/01/1900	**Ng**	0		

Lote del Cal.:	0	**N**	15	**Replicados por día (n)**	3
Vto. Del Cal.	00/01/1900	**Días**	5	**Corridas**	5

	Fecha	Operador	Resultado	$(X_i - X_M)$	$(X_i - X_M)^2$
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Sumatoria			0.000		
Promedio X_M			0.000		
Sum.(Xi - XM)2					0.0000

S_x^2	0.0000
S_x	0.0000 0

Concentración Evaluada	0.000	0
Valor Obtenido	0.000	0
Bias (c)	0.000	0
Bias %	#¡DIV/0!	%

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	**(14 grados de libertad y alfa 1%)**

u	No aplica
Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica

C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica

Valor Evaluado
0.000

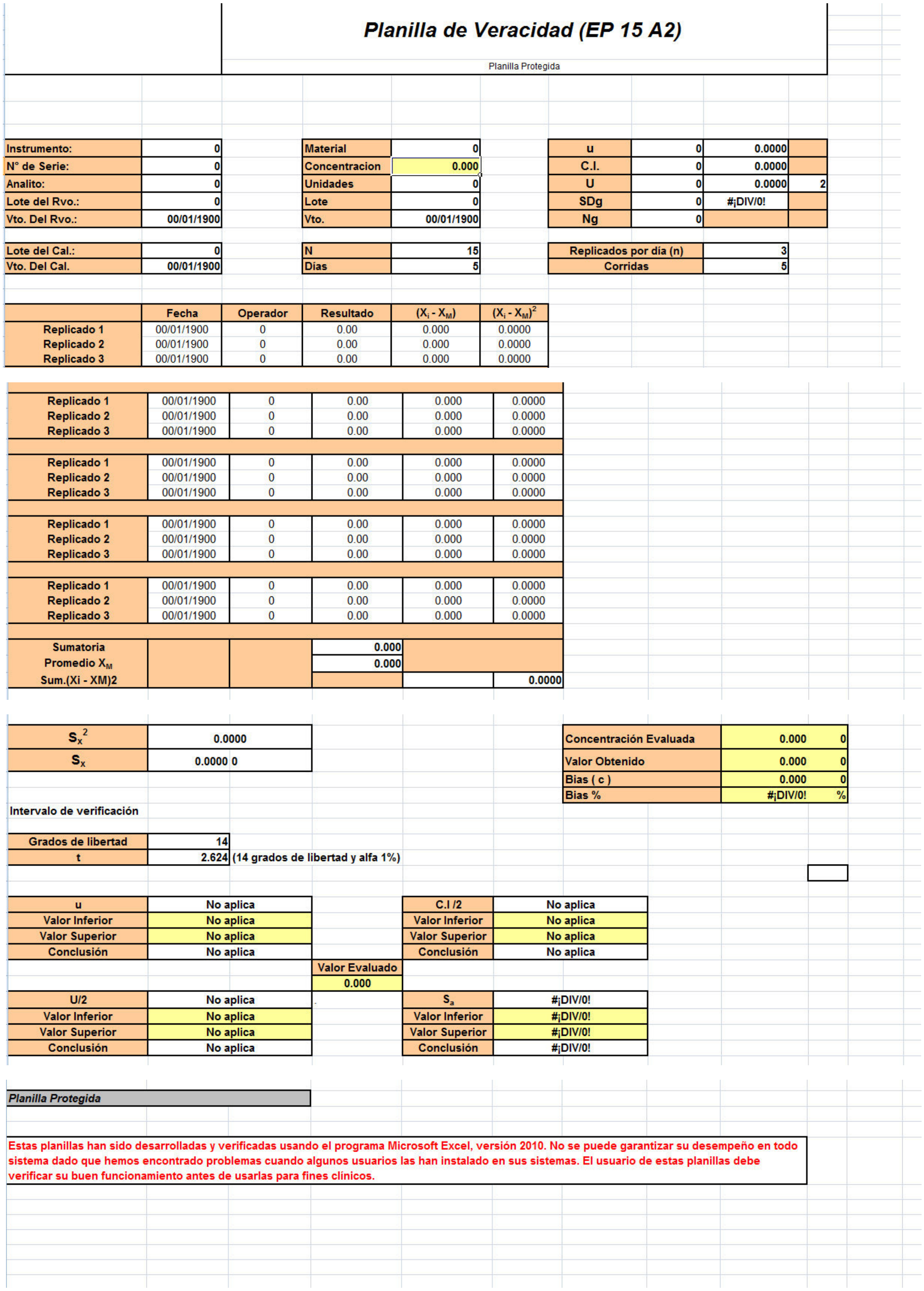
U/2	No aplica
Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica

S_a	#¡DIV/0!
Valor Inferior	#¡DIV/0!
Valor Superior	#¡DIV/0!
Conclusión	#¡DIV/0!

Planilla Protegida

Estas planillas han sido desarrolladas y verificadas usando el programa Microsoft Excel, versión 2010. No se puede garantizar su desempeño en todo sistema dado que hemos encontrado problemas cuando algunos usuarios las han instalado en sus sistemas. El usuario de estas planillas debe verificar su buen funcionamiento antes de usarlas para fines clínicos.

ANEXO IV: Plantilla de Veracidad nivel II



Planilla de Veracidad (EP 15 A2)

Planilla Protegida

Instrumento:	0	Material	0	u	0	0.0000	
N° de Serie:	0	Concentracion	0.000	C.I.	0	0.0000	
Analito:	0	Unidades	0	U	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	0	Lote	0	SDg	0	#¡DIV/0!	
Vto. Del Rvo.:	00/01/1900	Vto.	00/01/1900	Ng	0		

Lote del Cal.:	0	N	15	Replicados por día (n)	3
Vto. Del Cal.	00/01/1900	Días	5	Corridas	5

	Fecha	Operador	Resultado	$(X_i - X_M)$	$(X_i - X_M)^2$
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 1	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 2	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Replicado 3	00/01/1900	0	0.00	0.000	0.0000
Sumatoria			0.000		
Promedio X_M			0.000		
Sum.(Xi - XM)2					0.0000

S_x^2	0.0000
S_x	0.0000 0

Concentración Evaluada	0.000	0
Valor Obtenido	0.000	0
Bias (c)	0.000	0
Bias %	#¡DIV/0!	%

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		0.000		
U/2	No aplica		S_a	#¡DIV/0!
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	#¡DIV/0!
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	#¡DIV/0!
Conclusión	No aplica		Conclusión	#¡DIV/0!

Planilla Protegida

Estas planillas han sido desarrolladas y verificadas usando el programa Microsoft Excel, versión 2010. No se puede garantizar su desempeño en todo sistema dado que hemos encontrado problemas cuando algunos usuarios las han instalado en sus sistemas. El usuario de estas planillas debe verificar su buen funcionamiento antes de usarlas para fines clínicos.

ANEXO V: Plantilla de Desempeño

Instrumento	0
Nº de serie	0
Analito	0
Unidades	0

0	Fuente	(c)	%
TEa			

Calculador Auxiliar	
NDM	0
TEa (c)	0
TEa %	#¡DIV/0!

Nivel de Decisión Medica 1	0.000	0.00
Nivel de Decisión Médica 2	0.000	0

0	(c)	Unidades	TEa	SDi	CVi	Bias	TE	Sigma	ESc
Nivel de Decisión Medica 1	0.000	0	#¡DIV/0!	0.0000	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!
Nivel de Decisión Médica 2	0.000	0	0	0.0000	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!	#¡DIV/0!

Referencias	
(c)	Concentración
TEa	Requisito de Calidad
TE	Error Total
ESc	Error Sistemático Crítico
SDi	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
Cvi	Coeficiente de Variación Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
NDM	Nivel de Decisión Medica

Planilla Protegida

Estas planillas han sido desarrolladas y verificadas usando el programa Microsoft Excel, versión 2010. No se puede garantizar su desempeño en todo sistema dado que hemos encontrado problemas cuando algunos usuarios las han instalado en sus sistemas. El usuario de estas planillas debe verificar su buen funcionamiento antes de usarlas para fines clínicos.

ANEXO VI: Inserto de reactivo de protrombina

SIEMENS CE

Thromborel® S

La barra de revisión indica una actualización de la versión anterior.

Tromboplastina humana conteniendo calcio

Uso Previsto

El reactivo Thromborel® S se utiliza para la determinación del tiempo de protrombina (TP) según Quick y junto con los correspondientes plasmas deficientes, para la determinación de los factores de coagulación II, V, VII, y X.

Resumen y Explicación

La medida del tiempo de protrombina (TP) con el reactivo Thromborel® S sirve como test de screenning rápido y sensible para determinar trastornos del sistema extrínseco de la coagulación (factores II, V, VII y X). Debido a su gran sensibilidad para estos factores de la coagulación el reactivo Thromborel® S es especialmente adecuado para:

- la inducción y seguimiento del tratamiento oral anticoagulante con antagonistas de la vitamina K[1-3].
- la detección de deficiencias causadas genéticamente en los factores del sistema extrínseco de la coagulación
- la detección de deficiencias adquiridas en los factores de la coagulación
- control de la actividad de síntesis hepática en las enfermedades hepáticas.

Con el reactivo Thromborel® S y el correspondiente plasma deficiente es posible determinar la actividad de cada uno de los factores II, V, VII, y X de la coagulación.

Diferentes aparatos foto-ópticos de medida de la coagulación, tienen adicionalmente la capacidad de calcular el valor del fibrinógeno derivado, durante la determinación del tiempo de protrombina.

Principio del Método

El proceso de coagulación se desencadena mediante la incubación del plasma con cantidades óptimas de tromboplastina y calcio; se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina.

Reactivos

Nota

El Ensayo Reactivo Thromborel® S puede utilizarse con métodos manuales o en analizadores de coagulación automáticos. Siemens Healthcare Diagnostics pone a su disposición Guías de Referencia (Hojas de Aplicación) para varios analizadores de coagulación. Las Guías de Referencia (Hojas de Aplicación) contienen información específica sobre el manejo de los analizadores y la realización del ensayo que puede ser diferente de la proporcionada en estas Instrucciones de Uso. En ese caso, la información contenida en las Guías de Referencia (Hojas de Aplicación) reemplaza a la proporcionada en estas Instrucciones de uso. Por favor, consulte también el manual de instrucciones del fabricante del equipo!

Materiales suministrados

10 x → 4 mL, REF OUHP 29

10 x → 10 mL, REF OUHP 49, REF 10484202

Cada caja de Thromborel® S incluye una tabla de valores ISI específicos para cada analizador y nº de lote.

Composición

Reactivo Thromborel® S: Tromboplastina liofilizada extraída de placenta humana (≤ 60 g/L), cloruro de calcio (aprox. 1,5 g/L), y estabilizadores

Agente de conservación: gentamicina (0,1 g/L)
5-cloro-2-metil-4-isotiasol-3-on y
2-metil-4-isotiasol-3-on (< 15 mg/L)

Advertencias y Medidas de Seguridad

Sólo para uso diagnóstico *in vitro*.

¡Advertencia! Thromborel® S
H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Existen fichas técnicas de seguridad (MSDS/SDS) a su disposición en www.siemens.com/diagnostics.

El reactivo Thromborel® S se obtiene a partir de placenta humana. Durante su elaboración, se van a retirar y/o inactivar los virus que puedan existir, utilizando etapas especiales. Independientemente de esto, todos los materiales obtenidos a partir de tejidos o de líquidos humanos deben ser manipulados con las debidas precauciones, siguiendo las medidas de seguridad recomendadas en caso de riesgo biológico, puesto que nunca se puede excluir completamente la existencia de agentes patógenos.

Preparación de Reactivos

Reconstituya el Reactivo Thromborel® S con la cantidad de agua destilada o desionizada indicada en la etiqueta del frasco, mezcle adecuadamente invirtiendo el frasco de 8 a 10 veces y caliente el reactivo hasta 37 °C antes de usarlo. Advertencia: tras alcanzar los 37 °C, se debe incubar el reactivo a esta temperatura durante 30 minutos. En el caso de emplear un baño María, se recomienda un tiempo total de incubación de 45 minutos. El reactivo se debe mezclar con cuidado antes de su uso.

Estabilidad y Condiciones de Almacenaje

El reactivo Thromborel® S almacenado, sin abrir, entre 2 a 8 °C puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta.

Estabilidad después de la reconstitución:

a 37 °C	8 horas (frasco abierto)
entre 15 a 25 °C	2 días (frasco abierto)
entre 2 a 8 °C	5 días (frasco cerrado)

Los datos sobre la estabilidad en el aparato vienen indicados en los manuales de referencia (hojas de aplicación) de cada uno de los analizadores de coagulación.

Indicación del vencimiento del reactivo: Valores de control por fuera del rango teórico del control utilizado (p. ej., plasma control N) son una indicación del vencimiento del reactivo.

Materiales necesarios pero no suministrados

Plasma control N o Dade® Ci-Trol® Nivel 1

Plasma control P, Dade® Ci-Trol® Nivel 2 o Dade® Ci-Trol® Nivel 3

Multicalibrador de TP* (Consulte las Instrucciones de Uso para conocer los detalles relacionados con su utilización)

Plasma humano estándar o plasmas normales frescos[3] para la determinación del tiempo de reacción de plasmas normales

Solución de citrato de sodio (0,11 mol/L o al 3,2 %) para la toma de sangre

Agua destilada o desionizada sin agentes de conservación

Tubos de plástico

Pipetas de plástico para la transferencia de las muestras

Pipetas para la medida exacta de 10,0 mL, 1,0 mL, 0,20 mL y 0,10 mL

Analizadores de coagulación

Recogida y Preparación de Muestras

Para obtener el plasma mezclar cuidadosamente 1 parte de solución de citrato de sodio (0,11 mol/L) con 9 partes de sangre venosa, evitando la formación de espuma.

Centrifugar la muestra de sangre a 1500 x g durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente.

Almacenar en un tubo cerrado a temperatura ambiente. No almacenar en hielo o a una temperatura de entre 2 a 8 °C, puesto que la activación del F VII puede alterar los resultados.

El plasma debe analizarse dentro de las 24 horas siguientes a la extracción. Las muestras no deben permanecer a 37 °C más de 5 minutos. Si el paciente está siguiendo un tratamiento con anticoagulantes basado tanto en heparina como en cumarina, los resultados pueden variar con el tiempo de almacenamiento.

Consulte el documento H21-A5 del CLSI para obtener información detallada sobre la preparación y el almacenamiento de las muestras[4].

Procedimiento

Método manual:

Pipetear en un tubo de ensayo precalentado a 37 °C	
Plasma citratado	100 µL
Incubar 1 min. a 37 °C	
Reactivo Thromborel® S (precalentado a 37 °C)	200 µL
Simultáneamente con la adición del reactivo Thromborel® S poner en marcha el cronómetro o el reloj del coagulómetro y determinar el tiempo de coagulación.	

Control de Calidad Interno

Rango normal: Plasma control N o Dade® Ci-Trol® Nivel 1

Rango terapéutico: Plasma control P, Dade® Ci-Trol® Nivel 2 o Dade® Ci-Trol® Nivel 3

Al empezar cada serie analítica, en cada cambio de frasco de reactivo, después de cada calibración y por lo menos cada 8 horas de la jornada de trabajo, se deben medir dos controles (uno en el rango normal y otro en el rango terapéutico). Los controles deben ser tratados como las muestras. Cada laboratorio deberá establecer su propio margen de control de calidad, ya sea en base a los valores y márgenes límites de los controles indicados por el fabricante o en base a los valores de control encontrados en el laboratorio.

Si los valores de control obtenidos quedan fuera del intervalo definido, verifique el aparato, el reactivo y la calibración para solucionar los posibles problemas. No validar los resultados del paciente hasta haber identificado y corregido la causa de la desviación.

Resultados

El valor medido se puede expresar en segundos, en % de normalidad, como ratio de protrombina (Prothrombin Ratio, PR) o en Ratio internacional normalizado (INR). El

seguimiento del tratamiento oral anticoagulante con antagonistas de la vitamina K sólo se debe dar con los resultados del TP expresados en INR, tal y como se recomienda en las pautas oficiales y la bibliografía[3].

Para determinar el ratio de protrombina se divide el tiempo de reacción de la muestra por el tiempo de reacción del pool de plasmas normales (p. ej., plasma humano estándar):

$$PR = \frac{\text{Tiempo de reacción de la muestra (s)}}{\text{Tiempo de reacción del plasma normal (s)}}$$

Si para la determinación de la tasa de protrombina se utiliza un plasma normal que tenga un PR diferente de 1,0, se debe tener en cuenta este valor en la valoración:

$$PR = \frac{\text{Tiempo de reacción de la muestra (s) x PR del plasma normal}}{\text{Tiempo de reacción del plasma normal (s)}}$$

El Ratio de protombina se puede convertir a su correspondiente Ratio internacional usando el índice internacional de sensibilidad (ISI). De esta manera se obtiene el Ratio Internacional Normalizado (INR): $INR = PR^{ISI}$

El reactivo Thromborel® S se calibra frente a la tromboplastina de referencia internacional por medio de la determinación de plasmas normales y de plasmas de donantes tratados con anticoagulantes orales en la fase estable. El valor de ISI para el reactivo Thromborel® S se indica en la Tabla de valores dependiente del lote.

Elaboración de la curva de referencia en % del valor normal

Al calcular los resultados en el % del valor normal tenga en cuenta los manuales de referencia (regulaciones de uso) de su aparato de medida de la coagulación.

Fibrinógeno derivado

Si se utiliza el reactivo Thromborel® S y un test apropiado, junto con aparatos de medida de la coagulación con métodos foto-ópticos de medida de Siemens o aparatos de medida de la coagulación de SYSMEX, se puede también calcular la concentración de fibrinógeno derivado durante la determinación del tiempo de protrombina, mediante una variación en la señal óptica. Para esto, se debe usar una curva de calibración (Master) para fibrinógeno derivado que viene dada como curva de calibración en la Tabla de valores dependiente del lote.

Limitaciones del Procedimiento

Las muestras normales adicionadas con concentraciones de heparina que superan los 0,6 U/mL están fuera del rango de referencia. No obstante, se puede utilizar el reactivo Thromborel® S para controlar la administración de dosis superpuestas de heparina y anticoagulantes orales. Los inhibidores del anticoagulante de tipo lupus pueden influir en el tiempo de protrombina y producir INR que no reflejen con precisión el nivel verdadero de anticoagulación[5].

De acuerdo con el fabricante de ORBACTIV, el fármaco oritavancin ha demostrado prolongar artificialmente el TP e INR durante un máximo de 24 horas. El control del efecto anticoagulativo de la warfarina puede no ser fiable hasta 24 horas después de una dosis de ORBACTIV.

El tipo de anticoagulante elegido (es decir, oxalato en lugar de citrato) y las condiciones de la muestra (por ejemplo, hemolizada, lipémica, alimentación parenteral, etc.) pueden alterar los resultados del TP y el fibrinógeno derivado. Esto último es especialmente relevante en las mediciones del TP realizadas con instrumentos ópticos. Dosis terapéuticas de hirudina o de otros inhibidores directos de trombina conducen a la prolongación de los tiempos de protombina[6-8].

Los resultados del fibrinógeno derivado que queden dentro del intervalo de referencia se pueden dar directamente. Los resultados que queden fuera del intervalo de referencia se deben medir de nuevo mediante un método normalizado para la determinación del fibrinógeno, como por ejemplo, el método para el Fibrinógeno con reactivos de trombina Dade® o con reactivo Multifibren® U. No se recomienda realizar el análisis del fibrinógeno derivado en pacientes con disfibrinogenemia[9] o con TP prolongados, por ejemplo, sometidos a

tratamiento oral anticoagulante[10,11]. La determinación del fibrinógeno derivado y el fibrinógeno según el método de Von Clauss puede variar en el tratamiento trombolítico y se debe tener en cuenta en el control terapéutico. Los sucedáneos del plasma sanguíneo que contengan hidroxietilalmidón (HES) pueden interferir en el análisis. Por lo tanto se recomienda que las muestras de sangre que contengan tales sucedáneos no se analicen con el método de fibrinógeno derivado con TP.

Siemens ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatologia clínica y otras observaciones.

Valores Esperados

Los valores de personas sanas varían de laboratorio a laboratorio dependiendo del método utilizado. Por esta razón, cada laboratorio deberá establecer sus propios rangos de normalidad basados en sus propios métodos y en sus propios aparatos de medida de la coagulación.

Se han determinado los siguientes intervalos de normalidad (percentiles de 2,5 a 97,5) en estudios realizados con el Sistema SYSMEX CA-7000 en individuos aparentemente sanos:

Análito	Muestras n =	percentil: de 2,5 a 97,5
TP	158	9,8 a 12,1 segundos
Fibrinógeno derivado	124	De 1,7 a 3,2 g/L

TP (% de normalidad)[12] Del 70 a 130 %

Rango terapéutico

El rango terapéutico para los INR puede variar dependiendo de la indicación correspondiente de un tratamiento anticoagulante oral[2].

Características Específicas del Test

Precisión

La precisión en la determinación del TP depende del método utilizado. La precisión con el reactivo Thromborel® S en los sistemas BCT® se determinó con plasmas de control normales y patológicos, durante cinco días, en determinaciones óctuples diarias. En un estudio se encontró un coeficiente de variación en la serie entre 0,7 % y 1,2 %, y de día a día entre 1,5 a 2,2 %.

Comparación de métodos

Comparando el reactivo Thromborel® S con la British Comparative Tromboplastin se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,979 con una buena concordancia numérica de los valores en % del valor normal[13].

Referencias

1. Quick AJ, Stanly-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci. 1935;190:501-11.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Chest. 2008; 133:160S-198S.
3. Poller L. The prothrombin time. WHO/LAB/98.3. 1998.

4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 (ISBN 1-56238-657-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 1908781898 USA, 2008.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. Br J Haematol. 2001;115:672-8.
6. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. Clin Appl Thromb Hemost. 2003;9:273-92.
7. Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. Clin Chem. 2002;48:1791-4.
8. Tobu M, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10:301-9.
9. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, et al. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. Thromb Res. 2004; 114: 73-4.
10. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:609-12.
11. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived method: applicability and limitations. Blood Coagul Fibrinolysis. 1998 Apr;9(3):251-9.
12. Wagner C, Dati F. Prothrombin time (PT) test. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:599-601.
13. Barthels M, Bruhn HD, Duckert F, et al. Bestimmung der Thromboplastinzeit mit einem neuen standardisierten Thromboplastin aus menschlicher Plazenta: Ergebnisse einer kooperativen Studie. J Clin Chem Clin Biochem. 1987;25:267-80.

Definición de símbolos

	No reutilizar	YYYY-MM-DD	Fecha de caducidad
LOT	Código de lote	REF	Número de catálogo
	Atención, ver instrucciones de uso		Fabricante
EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea	Σ	Contenido suficiente para <n> ensayos
	Riesgos biológicos	IVD	Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*
	Límite de temperatura		Consulte las instrucciones de uso
	No estéril	CE	Marca CE
CONTENTS	Contenido	→	Volumen de reconstitución
LEVEL	Nivel		Mantener protegido de la luz solar y del calor

ANEXO VII: Inserto de reactivo de tromboplastina parcial activada

SIEMENS CE

Pathromtin® SL

Campos de aplicación

Reactivo para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en plasmas humanos citratados.

Significado diagnóstico

La determinación del APTT con Reactivo Pathromtin® SL es un test rápido para la búsqueda de anomalías del sistema endógeno de la coagulación, que además registra con precisión tanto los factores VIII y IX como los factores de contacto. Pathromtin® SL, en colaboración con plasmas deficientes, es apropiado para la determinación individual de los factores del sistema endógeno y para el diagnóstico de la hemofilia. Además, también puede emplearse para el control de la terapia con heparina no fraccionada[1].

La medida de APTT está indicada como prueba de detección de los trastornos de la coagulación, especialmente antes de intervenciones quirúrgicas, con el fin de poder someter a tratamientos preventivos a posibles hemofílicos.

La presencia de inhibidores no específicos, como los anticuoagulantes similares al lúpico, puede prolongar el APTT. Este efecto es, sin embargo, variable y es generalmente reconocido como un efecto más relacionado con la naturaleza del reactivo APTT empleado[2].

Principio del método

La incubación del plasma con cantidades óptimas de fosfolípidos y un activador de superficie conduce a una activación de los factores del sistema endógeno de la coagulación. Mediante la agregación de iones de calcio se desencadena el proceso de coagulación; se mide el tiempo transcurrido hasta la formación de un coágulo de fibrina.

Reactivos

Nota

Pathromtin® SL puede utilizarse con métodos manuales o en analizadores de coagulación automáticos. Siemens Healthcare Diagnostics pone a su disposición Guías de Referencia (Hojas de Aplicación) para varios analizadores de coagulación. Las Guías de Referencia (Hojas de aplicación) contienen información específica sobre el manejo y el procedimiento correspondiente a los analizadores/ensayos que puede diferir de la ofrecida en estas Instrucciones de utilización. En ese caso, la información contenida en las Guías de Referencia (Hojas de Aplicación) reemplaza la información de las presentes Instrucciones de utilización. Le recomendamos que consulte también el manual de instrucciones del fabricante.

Contenido de los envases comerciales

10 x 5 ml, REF OQGS 29

20 x 5 ml, REF OQGS 35, REF 10484200

Composición

Reactivo Pathromtin® SL: Partículas de bióxido de silicio (1,2 g/l), fosfolípidos vegetales (0,25 g/l), cloruro de sodio, HEPES, pH 7,6

Medio de conservación: Azida de sodio (< 1 g/l)

Advertencias y Medidas de Seguridad

Sólo para ser utilizado en diagnósticos *in vitro*.

Contiene azida sódica (< 1 g/l) como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminen los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Preparación de Reactivos

El reactivo Pathromtin® SL, antes de usarse por primera vez, debe resuspenderse invertiendo el frasco de 5 a 8 veces y debe ser usado a temperatura ambiente (entre 15 a 25 °C). La resuspensión se debe repetir cada 24 horas, para evitar efectos de sedimentación.

Calentar la solución de cloruro de calcio 0,025 mol/l a 37 °C.

Estabilidad y almacenaje

El Reactivo Pathromtin® SL, conservado cerrado entre 2 a 8 °C, es estable hasta la fecha de vencimiento dada en la etiqueta. Una vez abierto Reactivo Pathromtin® SL es estable durante 2 semanas si se mantiene entre 2 a 25 °C.

Los datos de estabilidad están especificados en el manual de referencia (hojas de aplicación) para cada uno de los analizadores de coagulación.

Materiales adicionales necesarios, pero no incluido

- Solución de cloruro de calcio ($CaCl_2$) 0,025 mol/l
- Plasma control N o Dade® Ci-Trol® nivel 1 como control para el intervalo normal
- Plasma control P o Dade® Ci-Trol® nivel 2 o Dade® Ci-Trol® nivel 3 como control para los intervalo patológico/terapéutico
- Pipetas para la medida exacta de 0,1 ml
- Tubos de ensayo de plástico
- Analizador de coagulación

Extracción y preparación de las muestras

Para obtener el plasma, mezclar cuidadosamente 1 parte de solución de citrato de sodio (0,11 mol/l) con 9 partes de sangre venosa, evitando la formación de espuma. Centrifugar inmediatamente por lo menos 15 minutos a un mínimo de 1500 x g, separar el plasma sobrenadante y mantenerlo entre 15 a 25 °C hasta la realización de la prueba (máx. 4 horas). En EE. UU., por favor, referirse al documento H21-A5 del CLSI (Instituto de Normalización clínica y de laboratorio, del inglés Clinical and Laboratory Standards Institute) con el título "Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays"[3].

Método

Procedimiento manual:

En un tubo de ensayo precalentado a 37 °C, pipetear:

Plasma citratado	100 µl
Reactivo Pathromtin® SL	100 µl
Incubar 15 minutos a 37 °C	
Solución de cloruro de calcio (¡37 °C!)	100 µl

Agregar la solución de cloruro de calcio y simultáneamente accionar el cronómetro o el aparato de medida de la coagulación y medir el tiempo de coagulación.

Monitorización de la terapia con heparina no fraccionada mediante la determinación del TTPa

Para el control de la terapia con heparina por medio de la determinación del TTPa se deben tener en cuenta los factores que pueden influir en el resultado de la prueba. A continuación se resumen algunas advertencias generales.

A. El tiempo de la extracción es importante, puesto que la semivida *in-vivo* de la heparina no fraccionada es, aproximadamente, de 1,5 horas[4]. Tras su administración, posee un efecto anticoagulante de acción inmediata que, sin embargo, disminuye rápidamente con el paso del tiempo. Este efecto se observa claramente cuando se inyecta por vía intravenosa en dosis única y aislada.

B. El anticoagulante utilizado para la extracción de la sangre puede alterar los resultados de la prueba.

C. El calcio plaquetario, contenido en los gránulos α de los trombocitos, es un factor neutralizante de la heparina y puede ser liberado por agregación o alteración trombocíticas. Para evitar este tipo de procesos *in-vitro*, las muestras deben ser extraídas con sumo cuidado. Dado que las bajas temperaturas desencadenan la agregación plaquetaria y la liberación del calcio plaquetario, las muestras con heparina deben ser centrifugadas a temperatura ambiente.

D. El control de la terapia con heparina no fraccionada mediante la determinación del TTPa depende del tiempo de análisis. Si se retrasa el análisis de las muestras, los resultados de las determinaciones del TTPa se alargarán. Por lo tanto, es esencial que el análisis de todas las muestras se realice a la mayor brevedad posible.

E. En plasmas que contengan heparina puede producirse una prolongación del TTPa debido al aumento del tiempo de la activación de contacto. Es esencial que se normalice de manera rigurosa el tiempo óptimo de activación por calor de la mezcla Pathromtin® SL-plasma[5].

F. Los diferentes métodos de análisis (p. ej., manual, luminiscencia, etc.) presentan diferente sensibilidad a la heparina. Por lo tanto, no deben alternarse.

G. Antes de empezar el tratamiento y en la medida de lo posible, se deben determinar los valores de referencia del TTPa de cada paciente y compararlos con el intervalo normal para la prueba del propio laboratorio.

H. Diversos estudios han demostrado que la calidad de la heparina no fraccionada varía respecto de las estimaciones iniciales en función de su origen y el fabricante. La reactividad *in-vivo* de la misma varía en función de la heparina aplicada, del metabolismo del paciente y de otros medicamentos administrados simultáneamente[4,6].

I. Ya que el TTPa puede variar dependiendo de las técnicas de trabajo, los métodos, los instrumentos, el lote del reactivo y de la heparina utilizados, cada laboratorio debe determinar sus propios intervalos terapéuticos o verificarlos cada vez que se modifique alguno de los parámetros mencionados anteriormente. Esto se puede llevar a cabo mediante la determinación simultánea del TTPa y la concentración de heparina en muestras de pacientes sometidos a un tratamiento con heparina. Por medio de un análisis de regresión de los datos se puede calcular una curva de dosis-respuesta y extrapolar el intervalo del TTPa correspondiente a una concentración de heparina de 0,3 a 0,7 U/ml (determinada por una prueba de inhibición del factor Xa)[4,6,7].

Control de calidad interno

Intervalo normal:	Plasma control N o Dade® Ci-Trol® nivel 1
Intervalo patológico:	Plasma control P o Dade® Ci-Trol® nivel 2 o Dade® Ci-Trol® nivel 3

Se deben medir dos niveles de control (uno en el intervalo normal y uno en el intervalo patológico/terapéutico), al comienzo de cada serie de análisis, en cada cambio de frasco del reactivo y por lo menos cada 8 horas en un día de trabajo. El material de control debe ser tratado como las muestras de pacientes. Cada laboratorio debe determinar sus propios intervalos de confianza para los controles. Este intervalo, por lo general se encuentra entre ±2 a ±2,5 desviaciones estándard (s) del valor promedio del control. Si los resultados de las

medidas del control se encuentran fuera del intervalo de confianza, se deben comprobar los controles, los reactivos y los instrumentos. Antes de comunicar los resultados de los pacientes, se recomienda documentar todas las medidas tomadas para identificar y eliminar el problema. Para cada nuevo lote de reactivos o de controles se debe definir un nuevo intervalo de referencia.

Resultados

Los resultados de las medidas se deben dar en segundos.

Limitaciones del procedimiento

Sobre alteraciones del APTT se informa en la literatura[8-10]. Dosis terapéuticas de hirudina o de otros inhibidores directos de la trombina pueden conducir a tiempos prolongados de coagulación[11]. Los resultados pueden también ser influenciados por el anticoagulante escogido (por ej., oxalato en lugar de citrato), así como también, por las condiciones de la muestra (por ej., hemolítica, lipémica, alimentación parenteral, etc), la cual es de gran significado en la determinación óptica del APTT. Una preactivación dependiente de la toma de la muestra puede conducir a resultados falsos. En la sección sobre Toma y manejo de las muestras del documento H21-A5 del CLSI se recomienda usar tubos de ensayo con una superficie no mojable (por ej., plástico) en lugar de tubos de vidrio.

Siemens ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatologia clínica y otras observaciones.

Rangos de referencia

El intervalo de referencia varía de laboratotio a laboratorio, dependiendo de la población investigada y de las técnicas de trabajo, métodos, instrumentos y lotes de referencia utilizados. Por esta razón, cada laboratorio debe determinar sus propios intervalos de referencia basados en las correspondientes técnicas de trabajo, métodos, instrumentos y lotes de referencia utilizados, como también el verificar el intervalo de referencia al cambiar alguno de los parametros arriba mencionados.

En un estudio realizado con individuos presuntamente sanos, para un lote específico del reactivo Pathromtin® SL , se obtuvieron los siguientes resultados:

	Mediana	**90 % Intervalo de referencia**	
		5. percentil	**95. percentil**
100 Individuos Sysmex® CA-1500	30,9 seg.	26,4 seg.	37,5 seg.
111 Indivicuos Sistema BCS®	30,2 seg.	25,9 seg.	36,6 seg.

Para otros colectivos, como por ej., pacientes pediátricos, se debe determinar, en cada caso, su propio intervalo de referencia.

Características de la prueba

Precisión

Con un procedimiento de medición optodensitométrico se realizaron medidas de precisión de plasmas normales, patológicos y de un pool de plasmas heparínicos durante 5 días, dos veces al día (n = 8 determinaciones por día), con un total de 40 determinaciones. El coeficiente de

variación en la serie se obtuvo a partir de los valores de una determinación cuádruple, dando un resultado entre 0,6 y 2,0 %, mientras el coeficiente de variación día a día fue entre 0,3 y 2,8 %.

Comparación de métodos

Al comparar una determinación de APTT con Reactivo Pathromtin® SL y una con otro reactivo para APTT se encontró para Reactivo Pathromtin® SL un coeficiente de correlación de 0,96 para un corte de eje-y de 2,1 seg. y una pendiente de 0,99.

Bibliografía

1. Wagner C, Dati F. Activated partial thromboplastin time (APTT) test. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998: 602-4.
2. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, et al. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 109-14.
3. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 (ISBN 1-56238-657-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008.
4. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.
5. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. Am J Clin Pathol 1976; 66: 479-82.
6. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998; 122: 782-98.
7. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. Arch Intern Med 2001; 161: 385-91.

ANEXO VIII: Inserto de reactivo de fibrinógeno

Multifibren* U

Observe las secciones resaltadas - Es información actualizada de la edición anterior desde el Agosto 2003

Campos de aplicación

Determinación cuantitativa de fibrinógeno en plasma.

Significado diagnóstico

Niveles bajos de fibrinógeno se encuentran en:

a) Hipo- o afibrinogenemias adquiridas. Los estados de deficiencia de fibrinógeno adquiridos aparecen especialmente como consecuencia de una proteólisis intravascular del fibrinógeno mediante trombina (coagulopatía de consumo por ej., en la asistencia al parto, después de una intervención quirúrgica), veneno de serpiente o plasmina (hiperfibrinólisis primaria después de una terapéutica con estreptoquinasa, uroquinasa o tPA) . Además, se puede presentar hipofibrinogenemia moderada por producción disminuida (enfermedades agudas o crónicas del hígado), por perdida en los espacios intravasculares (por ej., en la ascitis o en hemorragias agudas, así como en quemaduras), o por una desintegración incrementada (por ej., en shock o en carcinomas).

b) Hipo- o afibrinogenemias congénitas.

Valores elevados pasajeros de fibrinógeno se van a encontrar, como consecuencia del comportamiento del fibrinógeno como "proteína de fase aguda" en:

a) Hiperfibrinogenemias transitorias pueden aparecer después de operaciones, traumas, infarto cardíaco e infecciones[1].

b) Hiperfibrinogenemias de larga insistencia pueden ser determinadas en neoplasias y en enfermedades infecciosas crónicas.

Con el aumento de la edad se observa un aumento poco importante del nivel de fibrinógeno. Niveles elevados de fibrinógeno son un factor de riesgo a enfermedades cardiovasculares[2].

Principio del método

Modificación del método de Claus.

El plasma citratado se va a llevar a coagulación agregando una cantidad en exceso de trombina. El tiempo de coagulación depende, en este caso, además del contenido de fibrinógeno en la muestra.

Reactivos

Contenido del envase comercial

Multifibren U,* REF *OWZG 23*

10 x ⟶ 5 ml *o*

Multifibren U,* REF *OWZG 19*

10 x ⟶ 2 ml

Cada kit de Multifibren* U contiene una tabla de evaluación específica del lote y del método.

Composición

Multifibren* U: Trombina bovina (50 UI/ml), péptido retardador de la agregación de fibrina (Gly-Pro-Arg-Pro-Ala-amida, 0,15 g/l), cloruro de calcio (1,5 g/l), hexadimetrinbromuro, polietilenglicol 6000, cloruro de sodio, Tris, albúmina bovina; agente de conservación: azida sódica (< 1 g/l).

Advertencias y medidas de seguridad

1. Sólo para ser utilizado en diagnósticos *in-vitro*.
2. Contiene azida de sodio (< 0,1 %) como conservante. La azida de sodio puede reaccionar con tuberías de cobre o de plomo en los conductos de drenaje y formar compuestos explosivos. Elimine este producto de forma apropiada conforme a la normativa local.

Preparación de reactivos

Disolver el Multifibren* U con la cantidad de agua destilada indicada en la etiqueta. Antes de usar, mezclar cuidadosamente.

Los reactivos deben alcanzar una temperatura de +37 °C antes de la medición (esto no es necesario en el caso de analizadores de coagulación automatizados con pipetas de reactivos termostatizadas).

Conservación y estabilidad

Almacenado sin abrir entre +2 y +8 °C, Multifibren* U puede utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Estabilidad después de la reconstitución:

+37 °C	8 horas
entre +15 y +25 °C	1 día
entre +2 y +8 °C	5 días
≤-20 °C	2 meses

Encontrará información específica sobre la estabilidad a bordo de los diferentes analizadores de coagulación en las Hojas de aplicación.

Materiales adicionales necesarios

Kit de calibradores para Fibrinógeno

Suspención de caolín para el Fibrintimer (BFT* II)

Plasma control N

Plasma control P

Ci-Trol® Nivel 1

Aparato de medida de la coagulación (ver capitulo "Equipo")

Equipo

Multifibren* U puede emplearse en procedimientos manuales o en analizadores de coagulación automatizados. Siemens Healthcare Diagnostics tiene a su disposición Guías de Referencia (Hojas de aplicación) para varios analizadores de coagulación. Las Guías de Referencia (Hojas de aplicación) contienen información específica sobre el manejo y el rendimiento de los analizadores/ensayos que puede diferir de la ofrecida en estas instrucciones de uso. En ese caso, la información contenida en las Guías de Referencia (Hojas de aplicación) reemplaza la información de estas instrucciones de uso. Le rogamos consulte también el Manual de Instrucciones del fabricante del instrumento!

Material a investigar

Mezcle 1 parte de solución de citrato sódico (0,11 mol/l) con 9 partes de sangre venosa. Centrifugue la muestra de sangre a 1500 x g durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente. Retire el plasma sobrenadante y manténgalo entre +15 y +25 °C hasta la realización del análisis.

Estabilidad de la muestra:

entre +15 y +25 °C	8 horas

Procedimiento

Manual:

Calentar el Multifibren* U a +37°C antes de usarlo. Pipetear en un tubo de ensayo precalentado a +37 °C:	
Muestra	**100 µl**
Incubar 60 segundos a +37 °C	
Multifibren* U (+37 °C)	**200 µl**
Determinar el tiempo de coagulación	

Automático:
Ver capitulo "Equipo".

Elaboración de la curva de referencia

La elaboración de la curva de referencia se efectúa con el Kit de calibradores para fibrinógeno.

Estos calibradores van a ser medidos como muestras en los respectivos aparatos de medida de la coagulación. Para la representación gráfica se recomienda usar papel logarítmico doble (log/log)

Para cada cambio de aparato y para cada nuevo lote de Multifibren* U se debe elaborar una nueva curva de referencia.

Control de calidad interno

Rango normal:	Plasma control N, Ci-Trol® Nivel 1
Rango patológico:	Plasma control P

Al iniciar un ciclo de pruebas, con cada calibración, al cambiar el frasco de reactivo y en cada turno de trabajo deben medirse dos niveles de control (intervalo normal y patológico). Los controles deben procesarse como si fueran muestras. Cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de control de calidad, ya sea por medio de valores objetivo e intervalos proporcionados por el fabricante de los controles, o por medio de sus propios intervalos de confianza establecidos en el laboratorio. Si los valores de control se encuentran fuera del intervalo de confianza determinado previamente, el reactivo, la curva de calibración y el analizador de coagulación deberán examinarse. Los resultados de los pacientes no deberán validarse hasta identificar y corregir la causa de la desviación.

Cálculo de los resultados del análisis

Los resultados pueden evaluarse o con la tabla adjunta o con una curva de calibración realizada por el laboratorio.

La concentración de fibrinógeno se indica en g/l. Los datos proporcionados en la tabla de evaluación sólo son válidos para reactivos con idéntico número de lote y con los analizadores de coagulación indicados. Debe realizarse una curva de referencia para cada analizador de coagulación, sea éste automatizado o no.

Las curvas de referencia de la tabla de evaluación pueden verificarse con la ayuda del Plasma de control N, Ci-Trol® Nivel 1 o Plasma de control P. Si los resultados obtenidos se encuentran fuera del intervalo indicado, deberá realizarse una nueva curva de calibración específica del laboratorio.

Limitaciones del procedimiento

Productos de degradación fibrino(geno)líticos conducen a tiempos de coagulación prolongados y por lo tanto a una baja recuperación de fibrinógeno. La heparina (hasta 2 U/ml) no altera el test. Una terapéutica con inhibidores directos de trombina, por ej., hirudina, puede llevar a una recuperación disminuida[3].

Para algunos aparatos de medida de la coagulación de la serie KC 4/10/40 se puede llegar a determinaciones erradas al realizar el test.

Con plasmas de control artificialmente preparados, por ej., por dilución, para establecer plasmas de control para los rangos bajos de algunos fabricantes, se puede llegar a tener una recuperación por encima del rango declarado, si la matriz de las muestras no es lo suficientemente similar al plasma. En estos casos se recomienda usar el Plasma control P de Siemens.

Siemens ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatologia clínica y otras observaciones.

Valores esperados

1,8 - 3,5 g/l[4]

Las desviaciones sistemáticas de este rango pueden ser dependientes del aparato. En este caso, el laboratorio deberá establecer su propio rango de referencia.

Características del test

Rango de medida y sensibilidad

El rango de medida va de 0,8 hasta > 12 g/l; para aparatos de medida de la coagulación más sensibles aún más abajo.

Presición

La presición del Multifibren* U en el BCS® fue determinada con Plasma control N y Plasma control P, durante 5 días en determinaciones óctuplas.

El coeficiente de variación intra- serie fue de 2,9 % y 7,2 % para el Plasma de control N y Plasma de control P respectivamente. El CV inter.-serie, fue de 1,6 % y 3,4 %.

Literatura

Ver página 1.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

ANEXO IX: Reporte mundial BIORAD – TP

Unity Worldwide Report
Coagulation • Lot 78290 • Exp 30–Apr–2017

February 2016
Conventional Units

Prothrombin Time (PT) INR 1.4 Siemens Thromboplastin Seconds

	Level 1 Mon	Level 1 Cum	Level 2 Mon	Level 2 Cum	Level 3 Mon	Level 3 Cum
Siemens BCS/XP/BCT/BFA/BFT						
Mean	11.88	11.84	38.87	38.96	70.43	68.22
SD	0.590	0.646	2.01	2.24	2.19	6.24
CV	5.0	5.5	5.2	5.7	3.1	10.4
# Points	151	2920	110	2516	15	236
# Labs	12	18	10	16	1	4
Succeedor SF-400						
Mean	13.10	13.13	33.49	32.72	—	—
SD	0.540	0.495	0.830	1.73	—	—
CV	4.1	3.8	2.5	5.3	—	—
# Points	14	54	13	53	—	—
# Labs	1	1	1	1		
Sysmex CA Series						
Mean	11.36	11.17	37.46	36.05	59.55	58.12
SD	0.693	0.682	3.86	3.41	8.02	5.61
CV	6.1	5.9	10.3	9.5	13.5	9.7
# Points	794	19264	715	18823	324	8417
# Labs	28	91	26	88	9	31
Sysmex CA-104						
Mean	12.28	12.20	40.43	41.06	—	—
SD	0.764	0.708	3.24	2.99	—	—
CV	6.2	5.8	8.0	7.3	—	—
# Points	49	156	49	153	—	—
# Labs	2	2	2	2		
Sysmex CA-50						
Mean	11.81	11.68	39.57	39.94	—	—
SD	1.02	0.806	2.84	2.90	—	—
CV	8.6	6.9	7.2	7.3	—	—
# Points	95	750	88	418	—	—
# Labs	5	6	4	4		
Sysmex CS-2000/2100i						
Mean	12.22	11.92	39.19	37.44	—	55.37
SD	0.494	0.502	3.15	2.36	—	4.37
CV	4.0	4.2	8.0	6.3	—	7.9
# Points	204	8271	197	8213	—	921
# Labs	5	21	5	21		6
Sysmex CS-5100						
Mean	11.64	11.92	36.88	38.87	53.68	53.52
SD	0.642	0.700	2.49	2.66	4.10	3.13
CV	5.5	5.9	6.7	6.8	7.6	5.9
# Points	87	983	87	982	31	176
# Labs	4	7	4	7	2	2
TECO Coaron M2						
Mean	13.18	13.07	45.49	42.35	—	—
SD	0.671	0.753	4.01	4.98	—	—
CV	5.1	5.8	8.8	11.8	—	—
# Points	27	327	27	342	—	—
# Labs	1	1	1	1		
Trinity Biotech KC Series						
Mean	—	12.47	—	—	—	—
SD	—	0.325	—	—	—	—
CV	—	2.6	—	—	—	—
# Points	—	85	—	—	—	—
# Labs		1				

ANEXO X: Reporte mundial BIORAD – TTPa

Unity Worldwide Report

Coagulation • Lot 78290 • Exp 30–Apr–2017

February 2016

Conventional Units

Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Siemens Pathromtin SL Seconds

	Level 1 Mon	Level 1 Cum	Level 2 Mon	Level 2 Cum	Level 3 Mon	Level 3 Cum
Diagnostica Stago Series						
Mean	37.48	37.26	115.9	117.7	—	—
SD	1.65	1.67	8.38	7.08	—	—
CV	4.4	4.5	7.2	6.0	—	—
# Points	16	36	14	30	—	—
# Labs	1	1	1	1		
Instrumentation Laboratory ACL TOP						
Mean	—	27.78	—	65.55	—	89.83
SD	—	1.10	—	2.35	—	3.55
CV	—	4.0	—	3.6	—	3.9
# Points	—	100	—	99	—	100
# Labs		1		1		1
Instrumentation Laboratory ACL TOP 700						
Mean	—	28.86	—	65.53	—	94.59
SD	—	2.12	—	10.24	—	6.53
CV	—	7.3	—	15.6	—	6.9
# Points	—	314	—	315	—	274
# Labs		1		1		1
Siemens						
Mean	—	—	—	—	160.2	159.5
SD	—	—	—	—	3.06	2.96
CV	—	—	—	—	1.9	1.9
# Points	—	—	—	—	5	7
# Labs					1	1
Siemens BCS/XP/BCT/BFA/BFT						
Mean	34.94	35.93	105.5	109.3	—	180.5
SD	1.95	1.93	7.84	7.83	—	20.48
CV	5.6	5.4	7.4	7.2	—	11.3
# Points	59	456	58	434	—	4
# Labs	6	11	6	11		1
Sysmex CA Series						
Mean	35.70	36.29	108.8	109.1	160.5	162.1
SD	1.50	1.92	4.17	7.11	6.83	7.75
CV	4.2	5.3	3.8	6.5	4.3	4.8
# Points	61	2850	52	2715	30	398
# Labs	3	18	3	18	2	4
Sysmex CS-2000i/2100i						
Mean	36.00	34.73	109.7	109.9	—	—
SD	1.44	1.31	3.22	3.80	—	—
CV	4.0	3.8	2.9	3.5	—	—
# Points	139	651	133	674	—	—
# Labs	3	5	3	5		
Method Group • Siemens Pathromtin SL						
Mean	35.79	35.30	108.9	105.1	160.4	129.3
SD	1.69	2.90	5.63	14.75	6.40	35.21
CV	4.7	8.2	5.2	14.0	4.0	27.2
# Points	275	4407	257	4267	35	783
# Labs	13	37	13	37	3	8

ANEXO XI: Reporte mundial BIORAD – Fibrinógeno

Unity Worldwide Report
Coagulation • Lot 78290 • Exp 30–Apr–2017

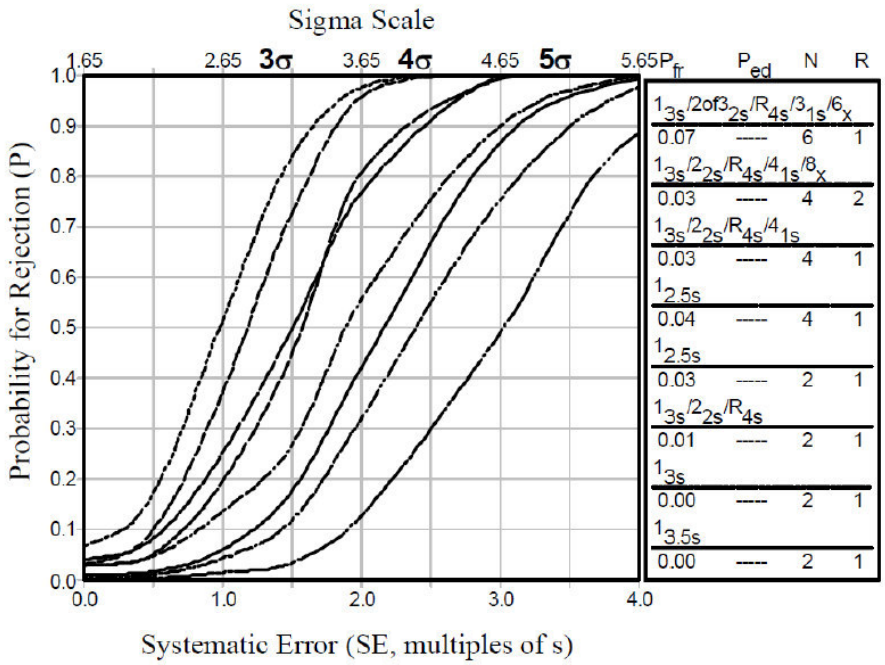
February 2016
Conventional Units

Fibrinogen Photo–Optical mg/dL

	Level	Mon	Cum	Level	Mon	Cum	Level	Mon	Cum
Instrumentation Laboratory ACL TOP 500 • IL HemosIL Fibrinogen C									
Mean	1	276.1	295.6	2	119.0	124.9	3	81.52	84.82
SD		28.64	26.14		11.49	10.13		7.61	7.30
CV		10.4	8.8		9.7	8.1		9.3	8.6
# Points		67	848		62	838		61	825
# Labs		2	2		2	2		2	2
Instrumentation Laboratory ACL TOP 500 • IL HemosIL Q.F.A. Thrombin									
Mean	1	—	343.1	2	—	150.1	3	—	—
SD		—	32.54		—	11.99		—	—
CV		—	9.5		—	8.0		—	—
# Points		—	190		—	188		—	—
# Labs			2			2			
Instrumentation Laboratory ACL TOP 700									
Mean	1	299.0	321.7	2	141.0	138.8	3	—	—
SD		13.00	20.71		9.00	9.44		—	—
CV		4.3	6.4		6.4	6.8		—	—
# Points		30	996		30	988		—	—
# Labs		1	5		1	5			
Siemens									
Mean	1	30743	30743	2	14085	13599	3	9821	9725
SD		1861	1861		3336	2523		800.0	661.3
CV		6.1	6.1		23.7	18.6		8.1	6.8
# Points		7	7		33	62		34	60
# Labs		1	1		1	1		1	1
Siemens BCS/XP/BCT/BFA/BFT									
Mean	1	329.8	332.5	2	144.0	151.1	3	—	94.44
SD		32.99	21.88		33.64	20.40		—	8.04
CV		10.0	6.6		23.4	13.5		—	8.5
# Points		80	1528		81	1564		—	26
# Labs		8	13		8	13			2
Siemens BCS/XP/BCT/BFA/BFT • Siemens Multifibren U									
Mean	1	—	380.6	2	—	167.6	3	—	—
SD		—	16.12		—	14.87		—	—
CV		—	4.2		—	8.9		—	—
# Points		—	21		—	21		—	—
# Labs			1			1			
Sysmex CA Series									
Mean	1	289.5	296.1	2	116.1	124.3	3	89.79	88.65
SD		29.42	29.80		12.62	13.01		9.72	9.95
CV		10.2	10.1		10.9	10.5		10.8	11.2
# Points		340	8559		311	6904		20	1829
# Labs		17	54		13	45		4	16
Sysmex CA Series • Siemens									
Mean	1	—	300.1	2	—	127.8	3	—	—
SD		—	9.12		—	0.000		—	—
CV		—	3.0		—	0.0		—	—
# Points		—	2		—	1		—	—
# Labs			1			1			

ANEXO XII: Planificación del Control de Calidad Interno

Sigma-Metrics QC Selection Tool for 2 Levels Control



Procedimiento de medida	
Nivel de Decisión Médica Limitante	
Requisito de la Calidad (%)	
Regla/s	
N:	
R:	
Probabilidad de detección de errores (Ped)	
Probabilidad de falso rechazo (Pfr)	

N: Cantidad de Controles

R: Cantidad de Corridas Analíticas

ANEXO XIII: Tiempo de protrombina Nivel I - Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	TP	Unidades:	SEC		
N° de Serie:		Concentración:	11.840	Material:	BIORAD		
				Lote:	78291	Vencimiento:	30/04/2017
Lote del Rvo.:	546898	Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	0.083		
Vto. Del Rvo.:	8/6/2017	Vto. Del Cal.					
				SDi(fabricante):	0.178		
Operador:	ELIZABETH						

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	7/21/2016	7/22/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	11.78	11.89	11.82	11.88	11.85
Resultado 2(X2)	11.89	11.81	11.83	11.92	11.73
Resultado 3(X3)	11.74	11.76	11.81	11.90	11.76
XI=X1+X2+X3	35	35	35	36	35
Promedio (XD)	11.80	11.82	11.82	11.90	11.78
X1-XD	-0.02	0.07	0.00	-0.02	0.07
(X1-XD)2 (A1)	0.0004	0.0049	0.0000	0.0004	0.0049
X2-XD	0.09	-0.01	0.01	0.02	-0.05
(X2-XD)2 (A2)	0.0081	0.0001	0.0001	0.0004	0.0025
X3-XD	-0.06	-0.06	-0.01	0.00	-0.02
(X3-XD)2 (A3)	0.0036	0.0036	0.0001	0.0000	0.0004
A1+A2+A3	0.0121	0.0086	0.0002	0.0008	0.0078
Sd2corrida	0.0061	0.0043	0.0001	0.0004	0.0039
XD-X total	-0.02	0.00	0.00	0.08	-0.04
(XD-X total)2	0.0004	0.00000	0.0000	0.0064	0.0016

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	0.70
SDr	0.0829

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	1.50
SDi	0.1776

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	11.00
Xtotal	11.82
SD2corrida,Prom.	0.00296
Sr (obtenido)	0.0544
Sb2	0.00210
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	21.92
SI (obtenido)	0.0638
V.V.SDr	0.1186
V.V.SDi	0.2500

SDr (fabricante)	0.0829
Repetitibilidad	
Ensayo Aceptado	

SDi (fabricante)	0.1776
Desvio Estándar Intralaboratorio	
Ensayo Aceptado	

Verificación SDr

No se necesita verificación

Verificación SDi

No se necesita verificación

5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XIV: Tiempo de protrombina Nivel II – Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	TP	Unidades:	SEC
N° de Serie:	162328	Concentración:	38.960	Material:	BIORAD
				Lote:	78292
Lote del Rvo.:	546898	Lote del Cal.:	0	SDr(fabricante):	0.4675
Vto. Del Rvo.:	8/6/2017	Vto. Del Cal.	12/30/1899		
				SDi(fabricante):	0.8571
Operador:	ELIZABETH				

Vencimiento: 30/04/2017

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	7/21/2016	7/22/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	38.52	37.66	37.88	38.08	38.23
Resultado 2(X2)	38.19	37.25	37.56	38.12	38.23
Resultado 3(X3)	38.11	38.13	37.56	38.01	38.39
XI=X1+X2+X3	115	113	113	114	115
Promedio (XD)	38.27	37.68	37.67	38.07	38.28
X1-XD	0.25	-0.02	0.21	0.01	-0.05
(X1-XD)2 (A1)	0.0625	0.0004	0.0441	0.0001	0.0025
X2-XD	-0.08	-0.43	-0.11	0.05	-0.05
(X2-XD)2 (A2)	0.0064	0.1849	0.0121	0.0025	0.0025
X3-XD	-0.16	0.45	-0.11	-0.06	0.11
(X3-XD)2 (A3)	0.0256	0.2025	0.0121	0.0036	0.0121
A1+A2+A3	0.0945	0.3878	0.0683	0.0062	0.0171
Sd2corrida	0.0473	0.1939	0.0342	0.0031	0.0086
XD-X total	0.28	-0.31	-0.32	0.08	0.29
(XD-X total)2	0.0784	0.09610	0.1024	0.0064	0.0841

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	1.20
SDr	0.4675

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	2.20
SDi	0.8571

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	8
Xtotal	37.99
SD2corrida,Prom.	0.05742
Sr (obtenido)	0.2396
Sb2	0.09185
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	17.53
SI (obtenido)	0.3607
V.V.SDr	0.6690
V.V.SDi	1.3100

SDr (fabricante)	0.4675
Repetitibilidad	
Ensayo Aceptado	

SDi (fabricante)	0.8571
Desvio Estándar Intralaboratorio	
Ensayo Aceptado	

Verificación SDr

No se necesita verificación

Verificación SDi

No se necesita verificación

Distribución chi cuadrado	
* de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XV: Tiempo de protrombina Nivel I – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000	
N° de Serie:	0	Concentracion	11.840	C.I.	0	0.0000	
Analito:	TP	Unidades	SEC	U	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	546898	Lote	78291	SDg	0.646	0.1520	
Vto. Del Rvo.:	8/6/2017	Vto.	4/30/2017	Ng	18		
Lote del Cal.:	0	N	15	Replicados por dia (n)	3		
Vto. Del Cal.	12/30/1899	Dias	5	Corridas	5		

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	11.78	-0.045	0.0020
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	11.89	0.065	0.0042
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	11.74	-0.085	0.0072
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	11.89	0.065	0.0042
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	11.81	-0.015	0.0002
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	11.76	-0.065	0.0042
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	11.82	-0.005	0.0000
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	11.83	0.005	0.0000
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	11.81	-0.015	0.0002
Replicado 1	7/21/2016	ELIZABETH	11.88	0.055	0.0030
Replicado 2	7/21/2016	ELIZABETH	11.92	0.095	0.0090
Replicado 3	7/21/2016	ELIZABETH	11.90	0.075	0.0056
Replicado 1	7/22/2016	ELIZABETH	11.85	0.025	0.0006
Replicado 2	7/22/2016	ELIZABETH	11.73	-0.095	0.0090
Replicado 3	7/22/2016	ELIZABETH	11.76	-0.065	0.0042
Sumatoria			177.370		
Promedio XM			11.825		
Sum.(Xi - XM)2					0.0540

Sx2	0.0039	Concentración Evaluada	11.840 SEC
Sx	0.0621 SEC	Valor Obtenido	11.825 SEC
		Bias (c)	-0.015 SEC
		Bias %	0.1 %

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		11.840		
U/2	No aplica		Sa	0.15
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	11.39
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	12.26
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

Planilla Protegida

ANEXO XVI: Tiempo de protrombina Nivel II – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000		
N° de Serie:	0	Concentracion	38.960	C.I.	0	0.0000		
Analito:	TP	Unidades	SEC	U	0	0.0000	2	
Lote del Rvo.:	546898	Lote	78292	SDg	2.25	0.5630		
Vto. Del Rvo.:	8/6/2017	Vto.	4/30/2017	Ng	16			
Lote del Cal.:	0	N	15	Replicados por día (n)	3			
Vto. Del Cal.	12/30/1899	Días	5	Corridas	5			

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	38.52	0.525	0.2756
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	38.19	0.195	0.0380
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	38.11	0.115	0.0132
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	37.66	-0.335	0.1122
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	37.25	-0.745	0.5550
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	38.13	0.135	0.0182
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	37.88	-0.115	0.0132
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	37.56	-0.435	0.1892
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	37.56	-0.435	0.1892
Replicado 1	7/21/2016	ELIZABETH	38.08	0.085	0.0072
Replicado 2	7/21/2016	ELIZABETH	38.12	0.125	0.0156
Replicado 3	7/21/2016	ELIZABETH	38.01	0.015	0.0002
Replicado 1	7/22/2016	ELIZABETH	38.23	0.235	0.0552
Replicado 2	7/22/2016	ELIZABETH	38.23	0.235	0.0552
Replicado 3	7/22/2016	ELIZABETH	38.39	0.395	0.1560
Sumatoria			569.920		
Promedio XM			37.995		
Sum.(Xi - XM)2					1.6936

Sx2	0.1210
Sx	0.3478 SEC

Concentración Evaluada	38.960 SEC
Valor Obtenido	37.995 SEC
Bias (c)	-0.965 SEC
Bias %	2.5 %

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		38.960		
U/2	No aplica		Sa	0.56
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	36.26
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	39.73
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

Planilla Protegida

ANEXO XVII: Tiempo de protrombina – Desempeño

Instrumento	BCS-XP
Nº de serie	0
Analito	TP
Unidades	SEC

TP	Fuente	(c)	%
TEa	CLIA		15

Calculador Auxiliar	
NDM	11.84
TEa (c)	0
TEa %	0.0

Nivel de Decisión Medica 1	11.840	SEC
Nivel de Decisión Médica 2	38.960	SEC

TP	(c)	Unidades	TEa	SDi	CVi	Bias	TE	Sigma	ESc
Nivel de Decisión Medica 1	11.840	SEC	15	0.0638	0.5	0.1	1.2	27.6	25.99
Nivel de Decisión Médica 2	38.960	SEC	15	0.3607	0.9	2.5	4.4	13.5	11.85

Referencias	
(c)	Concentración
TEa	Requisito de Calidad
TE	Error Total
ESc	Error Sistemático Critico
SDi	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
Cvi	Coeficiente de Variación Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
NDM	Nivel de Decisión Medica

ANEXO XVIII: Tiempo de tromboplastina parcial activada Nivel I – Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	TTPA	Unidades:	SEC		
Nº de Serie:	162328	Concentración:	35.790	Material:	BIORAD		
				Lote:	78291	Vencimiento:	30/04/2017
Lote del Rvo.:	536685	Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	0.215		
Vto. Del Rvo.:	6/28/2017	Vto. Del Cal.					
				SDi(fabricante):	0.107		
Operador:	ELIZABETH						

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	7/21/2016	7/22/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	36.71	36.90	36.68	36.44	36.89
Resultado 2(X2)	36.15	36.88	36.20	36.87	36.94
Resultado 3(X3)	36.49	36.49	36.60	36.52	36.23
Xi=X1+X2+X3	109	110	109	110	110
Promedio (XD)	36.45	36.76	36.49	36.61	36.69
X1-XD	0.26	0.14	0.19	-0.17	0.20
(X1-XD)2 (A1)	0.0676	0.0196	0.0361	0.0289	0.0400
X2-XD	-0.30	0.12	-0.29	0.26	0.25
(X2-XD)2 (A2)	0.0900	0.0144	0.0841	0.0676	0.0625
X3-XD	0.04	-0.27	0.11	-0.09	-0.46
(X3-XD)2 (A3)	0.0016	0.0729	0.0121	0.0081	0.2116
A1+A2+A3	0.1592	0.1069	0.1323	0.1046	0.3141
Sd2corrida	0.0796	0.0535	0.0662	0.0523	0.1571
XD-X total	-0.15	0.16	-0.11	0.01	0.09
(XD-X total)2	0.0225	0.02560	0.0121	0.0001	0.0081

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	0.60
SDr	0.2147

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	0.30
SDi	0.1074

v	10
C (tabla, SDr)	20.48
T	14.00
Xtotal	36.60
SD2corrida,Prom.	0.08174
Sr (obtenido)	0.2859
Sb2	0.01710
n	3
Dias	5
C (tabla, SDi)	26.12
Si (obtenido)	0.2676
V.V. SDr	0.3072
V.V. SDi	0.1500

SDr (fabricante)	0.2147
Repetitibilidad	
Aplicar Verificación	

SDi (fabricante)	0.1074
Desvío Estándar Intralaboratorio	
Aplicar Verificación	

Verificación SDr

Verificación Aceptada

Verificación SDi

Ensayo Rechazado

Distribución chi cuadrado	
° de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XIX: Tiempo de tromboplastina parcial activada Nivel II – Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	TTPA	Unidades:	SEC		
Nº de Serie:	162328	Concentración:	108.900	Material:	BIORAD		
				Lote:	78292	Vencimiento:	30/04/2017
Lote del Rvo.:	536685	Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	2.1780		

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	7/21/2016	7/22/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	108.83	107.31	106.02	107.40	107.69
Resultado 2(X2)	107.32	107.86	108.34	107.15	107.50
Resultado 3(X3)	105.94	106.46	107.50	109.12	106.62
Xi=X1+X2+X3	322	322	322	324	322
Promedio (XD)	107.36	107.21	107.29	107.89	107.27
X1-XD	1.47	0.10	-1.27	-0.49	0.42
(X1-XD)2 (A1)	2.1609	0.0100	1.6129	0.2401	0.1764
X2-XD	-0.04	0.65	1.05	-0.74	0.23
(X2-XD)2 (A2)	0.0016	0.4225	1.1025	0.5476	0.0529
X3-XD	-1.42	-0.75	0.21	1.23	-0.65
(X3-XD)2 (A3)	2.0164	0.5625	0.0441	1.5129	0.4225
A1+A2+A3	4.1789	0.9950	2.7595	2.3006	0.6518
Sd2corrida	2.0895	0.4975	1.3798	1.1503	0.3259
XD-X total	-0.04	-0.19	-0.11	0.49	-0.13
(XD-X total)2	0.0016	0.03610	0.0121	0.2401	0.0169

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	2.00
SDr	2.1780

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	2.80
SDi	3.0492

v	10
C (tabla, SDr)	20.48
T	12
Xtotal	107.40
SD2corrida,Prom.	1.08860
Sr (obtenido)	1.0434
Sb2	0.07670
n	3
Dias	5
C (tabla, SDi)	23.34
Si (obtenido)	0.8958
V.V. SDr	3.1167
V.V. SDi	4.2700

SDr (fabricante)	2.1780
Repetitibilidad	
Ensayo Aceptado	

SDi (fabricante)	3.0492
Desvío Estándar Intralaboratorio	
Ensayo Aceptado	

Verificación SDr

No se necesita verificación

Verificación SDi

No se necesita verificación

Distribución chi cuadrado	
° de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XX: Tiempo de tromboplastina parcial activada Nivel I – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000	
Nº de Serie:	162328	Concentracion	35.300	C.I.	0	0.0000	
Analito:	TTPA	Unidades	SEC	U	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	536685	Lote	78292	SDg	2.9	0.4770	
Vto. Del Rvo.:	6/28/2017	Vto.	30/04/2017	Ng	37		
Lote del Cal.:		N	15	Replicados por día (n)	3		
Vto. Del Cal.		Días	5	Corridas	5		

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	36.71	0.111	0.0123
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	36.15	-0.449	0.2016
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	36.49	-0.109	0.0119
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	36.90	0.301	0.0906
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	36.88	0.281	0.0790
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	36.49	-0.109	0.0119
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	36.68	0.081	0.0066
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	36.20	-0.399	0.1592
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	36.60	0.001	0.0000
Replicado 1	7/21/2016	ELIZABETH	36.44	-0.159	0.0253
Replicado 2	7/21/2016	ELIZABETH	36.87	0.271	0.0734
Replicado 3	7/21/2016	ELIZABETH	36.52	-0.079	0.0062
Replicado 1	7/22/2016	ELIZABETH	36.89	0.291	0.0847
Replicado 2	7/22/2016	ELIZABETH	36.94	0.341	0.1163
Replicado 3	7/22/2016	ELIZABETH	36.23	-0.369	0.1362
Sumatoria			548.990		
Promedio XM			36.599		
Sum.(Xi - XM)2					1.0151

Sx2	0.0725	Concentración Evaluada	35.300 SEC
Sx	0.2693 SEC	Valor Obtenido	36.599 SEC
		Bias (c)	1.299 SEC
		Bias %	3.7 %

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		35.790		
U/2	No aplica		Sa	0.48
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	35.16
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	38.04
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

Planilla Protegida

ANEXO XXI: Tiempo de tromboplastina parcial activada Nivel II – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000	
N° de Serie:	162328	Concentracion	105.100	C.I.	0	0.0000	
Analito:	TTPA	Unidades	SEC	U	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	536685	Lote	78292	SDg	14.75	2.4250	
Vto. Del Rvo.:	6/28/2017	Vto.	30/04/2017	Ng	37		
Lote del Cal.:		N	15	Replicados por dia (n)		3	
Vto. Del Cal.		Dias	5	Corridas		5	

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	108.83	1.426	2.0335
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	107.32	-0.084	0.0071
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	105.94	-1.464	2.1433
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	107.31	-0.094	0.0088
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	107.86	0.456	0.2079
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	106.46	-0.944	0.8911
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	106.02	-1.384	1.9155
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	108.34	0.936	0.8761
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	107.50	0.096	0.0092
Replicado 1	7/21/2016	ELIZABETH	107.40	-0.004	0.0000
Replicado 2	7/21/2016	ELIZABETH	107.15	-0.254	0.0645
Replicado 3	7/21/2016	ELIZABETH	109.12	1.716	2.9447
Replicado 1	7/22/2016	ELIZABETH	107.69	0.286	0.0818
Replicado 2	7/22/2016	ELIZABETH	107.50	0.096	0.0092
Replicado 3	7/22/2016	ELIZABETH	106.62	-0.784	0.6147
Sumatoria			1611.060		
Promedio XM			107.404		
Sum.(Xi - XM)2					11.8074

Sx2	0.8434	Concentración Evaluada	105.100 SEC
Sx	0.9184 SEC	Valor Obtenido	107.404 SEC
		Bias (c)	2.304 SEC
		Bias %	2.2 %

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14	
t	2.624	(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		108.900		
U/2	No aplica		Sa	2.43
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	100.60
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	114.21
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

Planilla Protegida

ANEXO XXII: Tiempo de tromboplastina parcial activada Nivel II – Desempeño

Instrumento	BCS-XP
N° de serie	162328
Analito	TTPA
Unidades	SEC

TTPA	Fuente	(c)	%
TEa	CLIA		15

Calculador Auxiliar	
NDM	35.790
TEa (c)	
TEa %	0.0

Nivel de Decisión Medica 1	35.790	SEC
Nivel de Decisión Médica 2	108.900	SEC

TTPA	(c)	Unidades	TEa	SDi	CVi	Bias	TE	Sigma	ESc
Nivel de Decisión Medica 1	35.790	SEC	15	0.2676	0.7	3.7	5.2	15.1	13.46
Nivel de Decisión Médica 2	108.900	SEC	15	0.8958	0.8	2.2	3.8	15.6	13.91

Referencias	
(c)	Concentración
TEa	Requisito de Calidad
TE	Error Total
ESc	Error Sistemático Crítico
SDi	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
Cvi	Coeficiente de Variación Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
NDM	Nivel de Decisión Medica

ANEXO XXIII: Fibrinógeno Nivel I – Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	FIBRINOGENO	Unidades:	mg/dL		
N° de Serie:		Concentración:	332.500	Material:	BIORAD		
				Lote:	78291	Vencimiento:	30/04/2017
Lote del Rvo.:	539012	Lote del Cal.:		SDr(fabricante):	9.643		
Vto. Del Rvo.:	11/18/2017	Vto. Del Cal.					
				SDi(fabricante):	5.320		
Operador:	ELIZABETH						

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	7/21/2016	7/22/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	332.85	339.36	327.25	338.09	322.82
Resultado 2(X2)	335.62	337.64	331.22	334.22	321.23
Resultado 3(X3)	323.92	325.07	322.34	329.01	336.78
XI=X1+X2+X3	992	1002	981	1001	981
Promedio (XD)	330.80	334.02	326.94	333.77	326.94
X1-XD	2.05	5.34	0.31	4.32	-4.12
(X1-XD)2 (A1)	4.2025	28.5156	0.0961	18.6624	16.9744
X2-XD	4.82	3.62	4.28	0.45	-5.71
(X2-XD)2 (A2)	23.2324	13.1044	18.3184	0.2025	32.6041
X3-XD	-6.88	-8.95	-4.60	-4.76	9.84
(X3-XD)2 (A3)	47.3344	80.1025	21.1600	22.6576	96.8256
A1+A2+A3	74.7693	121.7225	39.5745	41.5225	146.4041
Sd2corrida	37.3847	60.8613	19.7873	20.7613	73.2021
XD-X total	0.31	3.53	-3.55	3.28	-3.55
(XD-X total)2	0.0961	12.46090	12.6025	10.7584	12.6025

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	2.90
SDr	9.6425

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	1.60
SDi	5.3200

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	14.00
Xtotal	330.49
SD2corrida,Prom.	42.39934
Sr (obtenido)	6.5115
Sb2	12.13010
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	26.12
Si (obtenido)	6.3558
V.V.SDr	13.7984
V.V.SDi	7.2700

SDr (fabricante)	9.6425
Repetitibilidad	
Ensayo Aceptado	

SDi (fabricante)	5.3200
Desvío Estándar Intralaboratorio	
Aplicar Verificación	

Verificación SDr

No se necesita verificación

Verificación SDi

Verificación Aceptada

Distribución chi cuadrado	
° de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XXIV: Fibrinógeno Nivel II – Precisión

Instrumento:	BCS-XP	Analito:	FIBRINOGENO	Unidades:	mg/dL		
Nº de Serie:	0	Concentración:	151,100	Material:	BIORAD		
				Lote:	78292	Vencimiento:	30/04/2017
Lote del Rv o.:	539012	Lote del Cal.:	0	SDr(fabricante):	10.8792		
Vto. Del Rv o.:	01/10/2016	Vto. Del Cal.	12/30/1899				
				SDi(fabricante):	5.1374		
Operador:	ELIZABETH						

	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 4	Corrida 5
Fecha	7/18/2016	7/19/2016	7/20/2016	2/11/2016	2/12/2016
Operador	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH	ELIZABETH
Resultado 1(X1)	147.48	154.72	151.64	151.41	151.65
Resultado 2(X2)	153.38	145.14	141.80	146.15	156.81
Resultado 3(X3)	158.03	150.02	146.37	150.73	155.49
Xi=X1+X2+X3	459	450	440	448	464
Promedio (XD)	152.96	149.96	146.60	149.43	154.65
X1-XD	-5.48	4.76	5.04	1.98	-3.00
(X1-XD)2 (A1)	30.0304	22.6576	25.4016	3.9204	9.0000
X2-XD	0.42	-4.82	-4.80	-3.28	2.16
(X2-XD)2 (A2)	0.1764	23.2324	23.0400	10.7584	4.6656
X3-XD	5.07	0.06	-0.23	1.30	0.84
(X3-XD)2 (A3)	25.7049	0.0036	0.0529	1.6900	0.7056
A1+A2+A3	55.9117	45.8936	48.4945	16.3688	14.3712
Sd2corrida	27.9559	22.9468	24.2473	8.1844	7.1856
XD-X total	2.24	-0.76	-4.12	-1.29	3.93
(XD-X total)2	5.0176	0.57760	16.9744	1.6641	15.4449

Calculador Auxiliar SDr	
CVr	7.20
SDr	10.8792

Calculador Auxiliar SDi	
CVi	3.40
SDi	5.1374

v	10
C (tabla,SDr)	20.48
T	12
Xtotal	150.72
SD2corrida,Prom.	18.10400
Sr (obtenido)	4.2549
Sb2	9.91965
n	3
Dias	5
C (tabla,SDi)	23.34
Si (obtenido)	4.6892
V.V.SDr	15.5681
V.V.SDi	7.0660

SDr (fabricante)	10.8792
Repetitibilidad	
Ensayo Aceptado	

SDi (fabricante)	5.1374
Desvio Estándar Intralaboratorio	
Ensayo Aceptado	

Verificación SDr

No se necesita verificación

Verificación SDi

No se necesita verificación

Distribución chi cuadrado	
* de libertad	2 niveles
3	9.3
4	11.14
5	12.83
6	14.45
7	16.01
8	17.53
9	19.02
10	20.48
11	21.92
12	23.34
13	24.74
14	26.12
15	27.49
16	28.85
17	30.19
18	31.53
19	32.85
20	34.17
21	35.48
22	36.78
23	38.08
24	39.36
25	40.65

ANEXO XXV: Fibrinógeno Nivel I – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000	
N° de Serie:	0	Concentracion	332.500	C.I.	0	0.0000	
Analito:	FIBRINOGENO	Unidades	mg/dL	U	0	0.0000	2
Lote del Rvo.:	539012	Lote	78291	SDg	21.88	6.0680	
Vto. Del Rvo.:	11/18/2017	Vto.	4/30/2017	Ng	13		
Lote del Cal.:	0	N	15	Replicados por dia (n)	3		
Vto. Del Cal.	12/30/1899	Dias	5	Corridas	5		

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	332.85	2.355	5.5460
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	335.62	5.125	26.2656
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	323.92	-6.575	43.2306
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	339.36	8.865	78.5882
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	337.64	7.145	51.0510
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	325.07	-5.425	29.4306
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	327.25	-3.245	10.5300
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	331.22	0.725	0.5256
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	322.34	-8.155	66.5040
Replicado 1	7/21/2016	ELIZABETH	338.09	7.595	57.6840
Replicado 2	7/21/2016	ELIZABETH	334.22	3.725	13.8756
Replicado 3	7/21/2016	ELIZABETH	329.01	-1.485	2.2052
Replicado 1	7/22/2016	ELIZABETH	322.82	-7.675	58.9056
Replicado 2	7/22/2016	ELIZABETH	321.23	-9.265	85.8402
Replicado 3	7/22/2016	ELIZABETH	336.78	6.285	39.5012
Sumatoria			4957.420		
Promedio XM			330.495		
Sum.(Xi - XM)2					569.6838

Sx2	40.6917
Sx	6.3790 mg/dL

Concentración Evaluada	332.500 mg/dL
Valor Obtenido	330.495 mg/dL
Bias (c)	-2.005 mg/dL
Bias %	0.6 %

tervalo de verificación

Grados de libertad	14
t	2.624

(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		332.500		
U/2	No aplica		Sa	6.07
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	307.39
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	353.60
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

ANEXO XXVI: Fibrinógeno Nivel II – Veracidad

Instrumento:	BCS-XP	Material	BIORAD	u	0	0.0000		
N° de Serie:	0	Concentracion	151.100	C.I.	0	0.0000		
Analito:	FIBRINOGENO	Unidades	mg/dL	U	0	0.0000	2	
Lote del Rvo.:	539012	Lote	78292	SDg	20.4	5.6580		
Vto. Del Rvo.:	11/18/2017	Vto.	4/30/2017	Ng	13			
Lote del Cal.:	0	N	15	Replicados por día (n)	3			
Vto. Del Cal.	12/30/1899	Dias	5	Corridas	5			

	Fecha	Operador	Resultado	(Xi - XM)	(Xi - XM)2
Replicado 1	7/18/2016	ELIZABETH	147.48	-3.241	10.5041
Replicado 2	7/18/2016	ELIZABETH	153.38	2.659	7.0703
Replicado 3	7/18/2016	ELIZABETH	158.03	7.309	53.4215
Replicado 1	7/19/2016	ELIZABETH	154.72	3.999	15.9920
Replicado 2	7/19/2016	ELIZABETH	145.14	-5.581	31.1476
Replicado 3	7/19/2016	ELIZABETH	150.02	-0.701	0.4914
Replicado 1	7/20/2016	ELIZABETH	151.64	0.919	0.8446
Replicado 2	7/20/2016	ELIZABETH	141.80	-8.921	79.5842
Replicado 3	7/20/2016	ELIZABETH	146.37	-4.351	18.9312
Replicado 1	2/11/2016	ELIZABETH	151.41	0.689	0.4747
Replicado 2	2/11/2016	ELIZABETH	146.15	-4.571	20.8940
Replicado 3	2/11/2016	ELIZABETH	150.73	0.009	0.0001
Replicado 1	2/12/2016	ELIZABETH	151.65	0.929	0.8630
Replicado 2	2/12/2016	ELIZABETH	156.81	6.089	37.0759
Replicado 3	2/12/2016	ELIZABETH	155.49	4.769	22.7434
Sumatoria			2260.820		
Promedio XM			150.721		
Sum.(Xi - XM)2					300.0380

Sx2	21.4313
Sx	4.6294 mg/dL

Concentración Evaluada	151.100 mg/dL
Valor Obtenido	150.721 mg/dL
Bias (c)	-0.379 mg/dL
Bias %	0.3 %

Intervalo de verificación

Grados de libertad	14
t	2.624

(14 grados de libertad y alfa 1%)

u	No aplica		C.I /2	No aplica
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	No aplica
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	No aplica
Conclusión	No aplica		Conclusión	No aplica
		Valor Evaluado		
		151.100		
U/2	No aplica		Sa	5.66
Valor Inferior	No aplica		Valor Inferior	131.54
Valor Superior	No aplica		Valor Superior	169.90
Conclusión	No aplica		Conclusión	Verificación Aceptada

ANEXO XXVII: Fibrinógeno – Desempeño

Instrumento	BCS-XP
Nº de serie	0
Analito	FIBRINOGENO
Unidades	mg/dL

FIBRINOGENO	Fuente	(c)	%
TEa	CLIA		20

Calculador Auxiliar	
NDM	332.5
TEa (c)	0
TEa %	0.0

Nivel de Decisión Medica 1	332.500	mg/dL
Nivel de Decisión Médica 2	151.100	mg/dL

FIBRINOGENO	(c)	Unidades	TEa	SDi	CVi	Bias	TE	Sigma	ESc
Nivel de Decisión Medica 1	332.500	mg/dL	20	6.3558	1.9	0.6	4.4	10.1	8.50
Nivel de Decisión Médica 2	151.100	mg/dL	20	4.6892	3.1	0.3	6.5	6.3	4.70

Referencias	
(c)	Concentración
TEa	Requisito de Calidad
TE	Error Total
ESc	Error Sistemático Crítico
SDi	Desvío Estándar Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
Cvi	Coeficiente de Variación Obtenido en Condiciones de Precisión Intermedia
NDM	Nivel de Decisión Medica